

定喘化痰降氣湯이 ovalbumin으로 誘發된 喘息의 組織學的 變化에 미치는 影響

李相俊*, 朴知賢*, 崔海潤*, 金鍾大*

Abstract

The Histologic Effects of *Jungcheonhwadamgangki-tang* Extract on the Experimental Asthma induced by ovalbumin

Sang-Jun Lee*, Ji-Hyeon Park*, Hae-Yun Choi*, Jong-Dae Kim*

* Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine,
Kyungsan University, Daegu, Korea

Objectives : In order to study the effect of oral administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang* against the asthma.

Method : Asthma was induced to Balb/c mouse with ovalbumin by using method of Hatfield et al. It was observed the changes numbers and morphology of the mast cells in the trachea, numbers of mucous secretory cell in the bronchus, morphology of the bronchus, ultramicroscopical appearance of surface of trachea and number of cilia and mucous secretory cells by scanning electron microscope.

Result : 1. Degranulation and decreasing of the numbers of mast cells were significantly decreased in the *Jungcheonhwadamgangki-tang* extract group as compared

* 慶山大學校 韓醫科大學 內科學教室

Key Words : *Jungcheonhwadamgangki-tang*(定喘化痰降氣湯) Ovalbumin,
Asthma(bronchial), Electron Microscope,

with control group.

2. Hypertrophy of mucous membrane of bronchus in the lung, infiltration of inflammatory cells, increasing of mucous secretory cells in the bronchus were significantly decreased in the *Jungcheonhwadamgangki-tang* extract group as compared with control group.

3. Shedding, decreasing of cilia cells and increasing of mucous secretory cells in the surface of the trachea were significantly decreased in the *Jungcheonhwadamgangki-tang* extract group as compared with control group.

Conclusion : It is considered that *Jungcheonhwadamgangki-tang* has somewhat favorable effects on the asthma because the asthma specific series of abnormalities in respiratory system were decreased after oral administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang* in this study. In future, it is needed that the toxicological and dosage specific study of *Jungcheonhwadamgangki-tang* to use against bronchial asthma with safe.

I. 緒 論

오늘날 산업발달에 따른 대기오염의 증가와 밀폐된 환경에서의 활동이 많아짐으로 인하여 호흡기질환 또한 날로 증가되고 있는 추세이다. 그 중喘息은 발작성의 호흡곤란, 천명, 기침, 나음(rales)을 특징으로 하는 중후군으로¹⁻⁶⁾, 원인의 대부분을 차지하는 알레르기 외에도 상기도 감염, 정서적 스트레스, 기후변화, 약물, 운동 등이喘息을 유발할 수 있다.^{2,5-6)}

喘息의 치료로는 迴避療法, 藥物療法, 免疫療法, 輸液療法 등이 있으나 아직까지 치료면에서 많은 어려움을 가지고 있다.^{1,5)}

喘息은 韓醫學의으로 哮喘證에 該當되는데^{2,7-9)} 喉中有聲響한 것을 哮라하고 呼吸急促한 것을 喘이라하여 구분하기도 하나^{2,8,10)}, 清代 이후로는 哮證에는 喘促症이 兼하여 나타난다고 하여 哮喘證을 하나의 證候로 보고 있다.^{2,10-12)}

定喘化痰降氣湯은 임상에서 咳嗽, 痰喘, 氣喘, 氣管支喘息 등에 널리 응용되는 처방으로 千緝湯, 定喘化痰湯 및 蘇子降氣湯을 合方加

減한 것에 柿蒂를 加한 처방이다.^{2,13)}

현재까지喘息에 대한 韓醫學의 研究로 李¹⁴⁾가 五拗湯의 鎮靜, 鎮痛, 鎮咳, 抗Histamin 및 氣管支平滑筋의 弛緩效果를, 鄭¹⁵⁻¹⁶⁾은 加味清上補下湯과 定喘湯을 이용하여 肺氣管支와 免疫機能의 變化를, 朴¹⁷⁾은 千緝導痰湯의 亢알레르기 反應과 免疫機能에 대한 研究를 보고하였다. 또한 定喘化痰降氣湯의 實驗연구로 朴¹⁸⁾은 즉시형 및 지연형 알레르기 反應을 억제시키는 효과와 肺혈전색전을 억제시키는 효과가 우수하다고 보고하였고, 安¹⁹⁾은 기관과 폐의 육안적 및 조직학적 變化를 관찰하여喘息에 대한 유의성을 보고하였으나, 定喘化痰降氣湯이 實驗적 喘息에 미치는 미세구조적 연구는 아직 없었다.

이에 著者는 定喘化痰降氣湯이喘息에 미치는 效果를 알아보기 위하여, Balb/c mouse에 ovalbumin으로 알레르기성喘息을 유발한 후 기관에 존재하는 비만세포(mast cell)의 형태적 및 수적변화, 기관지 점막의 형태적 변화, 기관지 점막에 존재하는 점액분비세포(goblet cell)의 수적 변화 및 주사전자현미경에 의한 기관의 표면 미세구조의 變化를 관

찰하여 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

2) 動物

실험동물 및 사양관리실험동물은 Balb/c mouse (Charles River, Japan)를 이용하였으며, 실험동물은 각 군당 10마리씩, 총 90마리를 이용하였다. 실험동물은 10마리씩 분리하여 polycarbonate cage에 수용하고, 온도 20-25℃ 및 습도 30-35%로 조절된 무균시설에서 사육하였으며, 명암주기는 12 : 12시간으로 조절하였다. 사료 및 물은 자유롭게 섭취할 수 있도록 공급하였으나, 조직표본 채취 시에는 12시간이상 절식시켰다.

II. 材料 및 方法

1. 材 料

1) 藥 材

慶山大學校 附屬韓方病院에서 精選된 藥材를 使用하였으며, 定喘化痰降氣湯¹³⁾의 處方內容 및 1貼 分量은 다음과 같다.

藥 名	生 藥 名	用量(g)
陳 皮	<i>CITRI PERICARPIUM</i>	8
柿 蒂	<i>KAKI CALYX</i>	6
半 夏	<i>PINELLIAE RHIZOMA</i>	4
南星炮	<i>ARISAEMATIS RHIZOMA</i>	4
杏 仁	<i>ARMENIACAE AMARUM SEMEN</i>	4
五味子	<i>SCHIZANDRAE FRUCTUS</i>	4
款冬花	<i>FARFARAE FLOS</i>	4
皂角刺	<i>GLEDITSIAE SPINA</i>	4
沙 蔘	<i>ADENOPHORAE RADIX</i>	4
紫 菀	<i>ASTERIS RADIX</i>	4
甘 草	<i>GLYCYRRHIZAE RADIX</i>	4
當 歸	<i>ANGELICAE GIGANTIS RADIX</i>	3
人 蔘	<i>GINSENG RADIX</i>	3
蘇 子	<i>PERILLAE FRUCTUS</i>	3
前 胡	<i>PEUCEDANI RADIX</i>	3
赤茯苓	<i>PORIA</i>	3
貝 母	<i>FRITILLARIAE THUNBERGII BULBUS</i>	3
枳 實	<i>PANCIRI FRUCTUS</i>	3
總 量		71

2. 方 法

1) 檢液의 調製

定喘化痰降氣湯 5貼 分量 355g을 취하여 정제수 2000ml로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary evaporator로 감압 농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 동결건조하여 1貼당 19.90g의 물추출물을 얻어 실험에 사용하였다.

2) 檢液의 投與

檢液의 投與量은 사람체중 비례량의 10배인 6.63g/kg을 1회 투여량으로 하여, 경구 주입기를 이용하여 檢液投與群은 喘息유발 2시간 후 약물을 최초로 투여하였으며 매일 1회씩 7일간 투여하였고, 對照群 및 正常群은 동량의 생리식염수를 동일한 방법으로 투여하였다.

3) 實驗群의 構成

正常群(normal group), 對照群(control group) 및 定喘化痰降氣湯 投與群(이하 實驗群, sample group)으로 대별하며, 다시 각 군은 투여 3, 5 및 7일군으로 세분하여 총 9군으로 구분하였다. 각 군당 Balb/c mouse를 10마리씩 사용하였다.

4) 喘息誘發

(1) 감작유발

Hatfield 등²⁰⁾의 방법에 준하여 감작을 유발시켰다. 즉, 10 μ g의 ovalbumin(Sigma, St. Louis)과 9mg의 aluminium hydroxide(Sigma, St. Louis)를 200 μ l의 생리식염수에 녹인 후 실험동물의 복강 내에 주사하였으며, 5ml/kg로 투여하였다. 正常群은 생리식염수를 동일한 방법으로 동량 주사하였다.

(2) 실험적 喘息의 유발

Hatfield 등²⁰⁾의 방법에 따라 감작 후 7, 10

및 14일에 1.5% ovalbumin 50 μ l를 감작된 쥐의 좌측 비강에 투여하여 喘息을 유발하였다. 正常群은 동일 방법으로 동량의 생리식염수를 투여하였다.

5) 觀察 및 檢査項目

(1) 조직의 채취 및 조직표본의 제작

약물 투여 후 3, 5 및 7일에 각각 正常群, 對照群 및 實驗群의 실험동물을 xylazine hydrochloride 2.5mg/kg을 복강주사하여 진정시키고 ketamine hydrochloride 60mg/kg을 투여하여 마취한 후, 흉강을 열어 폐를 노출시켰으며, 경부에 존재하는 근육을 절개하여 기관을 노출시켰다. 그 다음 기관과 폐의 小片을 절취하여 Bouin액에 24시간 이상 고정하였고, 고정된 조직은 ethanol 탈수를 거쳐 paraffin에 포매하였으며, 이후 3-4 μ m의 연속 절편을 제작하였다.

(2) 조직표본의 관찰

① 기관내 비만세포(mast cell)의 형태적 및 수적 변화

Humason 등²¹⁾의 standard toluidine blue(1% solution in isopropranol)법을 이용하여 기관 병변내의 비만세포를 관찰하였다. 병변내에 존재하는 비만세포의 수는 기관에서 무작위로 10부위를 선정하여 1mm²당 계산한 후 평균 \pm 표준편차로 계산하고 모든 수치는 student's t-test로 유의성을 검정하였다.

② 폐의 기관지 점막의 형태적 변화 및 점액분비세포(goblet cell)의 수적변화

Hematoxylin & eosin 염색(H-E stain)을 실시하여 기관지 점막을 관찰하였다. 기관지 점막에 존재하는 점액분비세포의 수는 무작위로 10부위를 선정하여 1mm²당 계산한 후 평균 \pm 표준편차로 계산하고 모든 수치는 student's t-test로 유의성을 검정하였다.

(3) 주사전자현미경적 관찰

正常群, 對照群 및 實驗群에서 기관의 조직편을 절취하여 kanovsky액(2.5% glutaraldehyde, 2% paraformaldehyde in cacodylate buffer)에 4℃에서 24시간 이상 고정하고, 고정된 조직절편은 phosphate buffered saline(PBS, 0.01M, pH 7.4)으로 30분간 3회 세척한 후, osmium으로 75분 이상 고정하였다. 그 다음 PBS로 30분간 3회 세척하였으며, ethanol 계열 탈수를 거쳐 탈수된 조직편은 CDP 030 critical pointer dryer(BAL-TEC, Germany) 내에서 건조시켰다. 건조된 조직편은 양면 테이프를 이용하여 stub에 부착시키고 polaron SC7610 sputter coater(VG Microtech, England)내에서 순금으로 100Å 두께로 표면 처리하여 XL20 D808 주사전자현미경(Philips, Netherland)으로 가속전압 10kV 하에서 관찰하였다.

① 기관 표면내 섬모세포의 수적 변화

正常群, 對照群 및 實驗群의 기관 전자현미경 사진에서 1mm²당 존재하는 섬모세포의 수를 무작위로 10부위를 선정하여 계산한 후 평균±표준편차로 계산하고 모든 수치는 student's t-test로 유의성을 검정하였다.

② 기관 표면내 점액분비세포(goblet cell)의 수적 변화

正常群, 對照群 및 實驗群의 기관 전자현미경 사진에서 1mm²당 존재하는 점액분비세포의 수를 무작위로 10부위를 선정하여 계산한 후 평균±표준편차로 계산하고 모든 수치는 student's t-test로 유의성을 검정하였다.

비만세포들은 正常群, 對照群 및 實驗群 모두에서 기관 전체에 걸쳐 산재되어 관찰되었으나, 對照群과 實驗群에서는 正常群과 달리 상피 직하 결합조직에서 주로 관찰되었다(Fig. 1-3a-c). 또한 이들 세포들은 正常群에서는 치밀한 과립들이 세포질 내에서 관찰되었으나, 對照群에서는 심한 탈과립현상을 나타내었다.

實驗群에서는 투여 3일 및 5일군에서만 약한 탈과립 현상이 관찰되었고, 투여 7일군에서는 正常群과 유사하게 치밀한 과립을 함유한 세포들이 주로 관찰되었으나, 약한 탈과립 현상을 나타내는 세포들도 소수 혼재되어 관찰되었다(Fig. 1-3a-c).

비만세포의 수적 변화를 살펴보면 正常群의 경우 투여 3, 5 및 7일에 각각 7.13±2.21, 6.69±2.35 및 7.45±3.17개/mm²로 관찰되었으나, 對照群에서는 3, 5 및 7일에 각각 1.25±0.78, 2.15±1.18 및 3.67±1.18개/mm²로 正常群에 비해 유의성 있게(P<0.01) 감소하였으며, 실험기간에 따라 증가되었다.

實驗群에서는 투여 3일의 경우 2.26±1.13개/mm²로 對照群에 비하여 수치적으로 증가되었으나 유의성은 인정되지 않았으며, 투여 5일군에서는 5.19±2.10개/mm²로 對照群에 비하여 유의성 있게(P<0.05) 증가되었고, 투여 7일군에는 7.49±3.92개/mm²로 對照群에 비하여 유의성 있게(P<0.01) 증가되어 正常群과 유사한 수치를 나타내었다(Table 1, Graph 1).

2. 폐의 기관지 점막의 형태적 변화 및 점액분비세포의 수적변화에 미치는 영향

對照群의 기관지 점막에서는 正常群과 달리 실험 전 기간에 걸쳐 심한 비후가 관찰되었으며, 상피내 염증세포의 침윤소견 역시 인정되었고, 표면 상피세포의 변성 및 탈락이 관찰되었다(Fig. 4-6a-c). 또한 점액분비세포

Ⅲ. 實驗成績

1. 기관 내 비만세포의 형태적 및 수적 변화에 미치는 영향

【Table 1】 Numbers of Mast Cells in the Trachea after Administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang*

	3 days ¹⁾	5 days	7 days
Normal group	7.13 ± 2.21 ²⁾	6.69 ± 2.35	7.45 ± 3.17
Control group	1.25 ± 0.78**	2.15 ± 1.18**	3.67 ± 1.18**
Sample group	2.26 ± 1.13	5.19 ± 2.10 [#]	7.49 ± 3.92 ^{##}

Normal group: Inhaled group with saline only;

Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin;

Sample group: *Jungcheonhwadamgangki-tang* administrated group.

¹⁾ days after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang* per os;

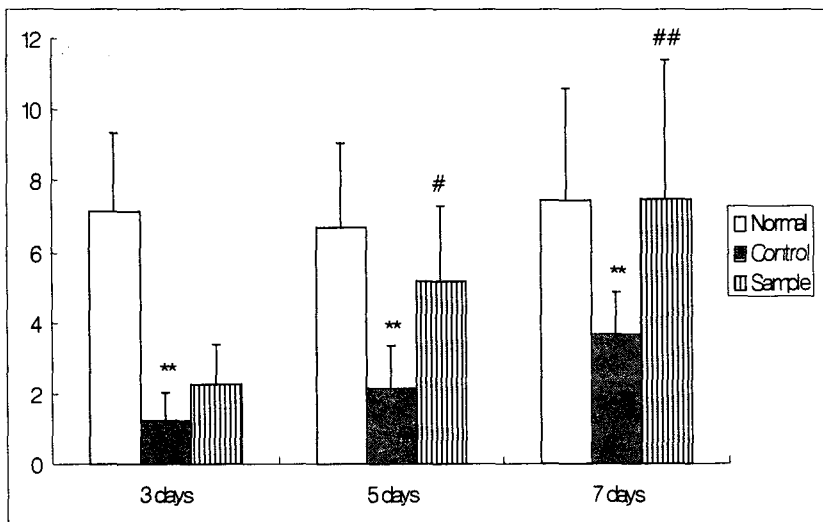
²⁾ mean ± S.D./mm² of 10 animals.

** p<0.01 compared with normal group;

p<0.05 compared with control group;

p<0.01 compared with control group.

【Graph 1】 Numbers of mast cells in the trachea after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang* (n=10).



** p<0.01 compared with normal group;

p<0.05 compared with control group;

p<0.01 compared with control group.

의 아주 많은 수적증가가 관찰되었는데, 이들 세포들은 분비되지 않은 점액성 과립을 다량 함유하고 있었으며, 일부는 세포 전체가 분비되는 전분비샘(holocrine)의 형태를 나타내기도 하였다(Fig. 4-6a-c).

實驗群에서도 모든 실험기간 동안 표면 상피세포의 변성 및 탈락이 관찰되었으나, 그 정도는 對照群에 비하여 훨씬 감소되어 관찰되었다(Fig. 4-6a-c). 또한 상피 점막의 점액 분비세포의 수적증가가 인정되었으나, 對照群에서와 같은 전분비샘의 형태를 나타내는 세포는 전혀 관찰되지 않았고 점막 상피내 염증세포의 침윤은 투여 3일군에서만 인정되었다(Fig. 4-6a-c).

이들 점막에서 점액분비세포의 수적 분포

를 살펴보면, 正常群의 경우 투여 3, 5 및 7일에 각각 31.78 ± 11.25 , 28.38 ± 9.18 및 30.09 ± 10.15 개/ mm^2 로 관찰되었으나, 對照群에서는 3, 5 및 7일에 각각 438.16 ± 98.36 , 477.28 ± 75.35 및 486.95 ± 79.25 개/ mm^2 로 正常群에 비하여 유의성 있게($P < 0.01$) 증가하였으며, 실험기간에 따라 증가되었다.

實驗群에서도 투여 3일군에서는 407.88 ± 55.35 개/ mm^2 로 對照群에 비하여 수적감소는 인정되었으나, 유의성은 인정되지 않았다. 투여 5일군에서는 218.15 ± 76.31 개/ mm^2 로 對照群에 비하여 유의성 있게($P < 0.05$) 감소되었고, 또한 투여 7일군에서도 123.18 ± 53.12 개/ mm^2 로 對照群에 비하여 더욱 유의성 있게($P < 0.01$) 감소되었다(Table 2, Graph 2).

【Table 2】 Changes of Numbers of Goblet Cells in the Bronchus of the Lung after Administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang*

	3 days ¹⁾	5 days	7 days
Normal group	$31.78 \pm 11.25^{2)}$	28.38 ± 9.18	30.09 ± 10.15
Control group	$438.16 \pm 98.36^{**}$	$477.28 \pm 75.35^{**}$	$486.95 \pm 79.25^{**}$
Sample group	407.88 ± 55.35	$218.15 \pm 76.31^{\#}$	$123.18 \pm 53.12^{\#\#}$

Normal group: Inhaled group with saline only;

Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin;

Sample group: *Jungcheonhwadamgangki-tang* administrated group.

¹⁾ days after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang* per os;

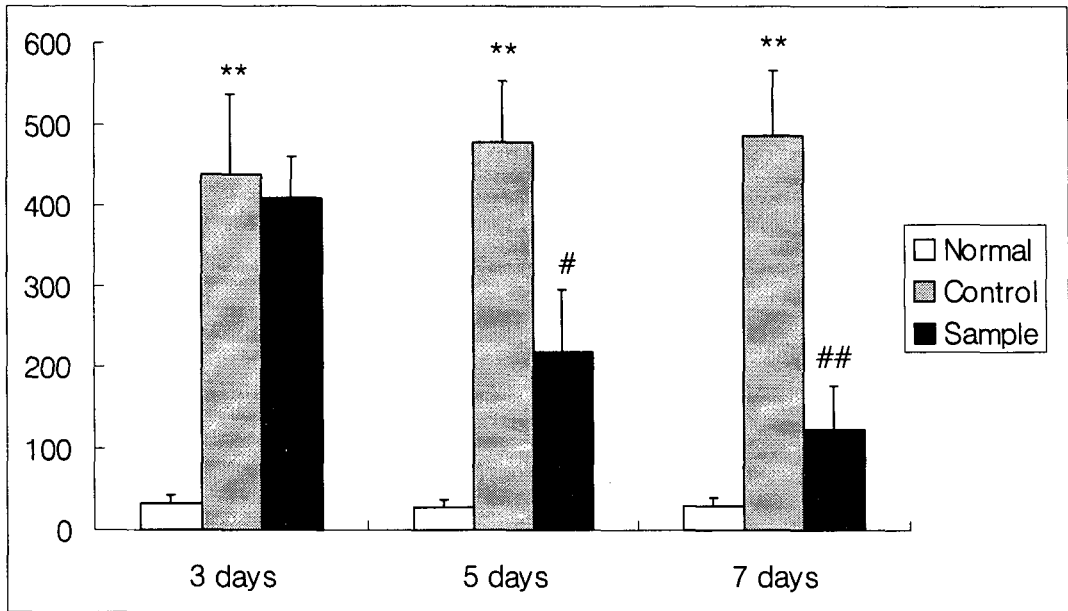
²⁾ mean \pm S.D./ mm^2 of 10 animals.

** $p < 0.01$ compared with normal group;

$p < 0.05$ compared with control group;

$p < 0.01$ compared with control group.

【Graph 2】 Changes of numbers of goblet cells in the bronchus of the lung after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang*.



** p<0.01 compared with normal group;
 # p<0.05 compared with control group;
 ## p<0.01 compared with control group.

3. 기관에 미치는 전자현미경적 영향

對照群에서는 正常群과 달리 심한 섬모세포의 위축과 점액분비세포의 수적증가 관찰되었으며, 심한 표면 점막의 파괴가 관찰되었다. 또한 점액분비세포의 점액생성이 매우 증가되어 관찰되었다.

實驗群의 경우 투여 3일군과 5일군에서는 표면 점막의 파괴, 섬모세포의 위축 및 점액분비세포의 분비량 증가가 관찰되었으나, 對照群에 비하여 그 정도가 매우 경감되어 관찰되었으며, 투여 7일군에서는 점액분비세포의 점액분비만 증가되었을 뿐 나머지 조직의 상태는 正常群과 유사하게 관찰되었다(Fig. 7-9a-c).

1) 기관 표면 내 섬모세포의 수적 변화

기관 표면 내의 섬모세포의 수적 변화는 正常群에서는 투여 3, 5 및 7일에 각각 289.17 ± 88.15 , 277.58 ± 97.36 및 317.35 ± 81.19 개/ mm^2 로 관찰되었으나, 對照群에서는 3, 5 및 7일에 각각 97.35 ± 11.27 , 83.65 ± 33.51 및 121.36 ± 97.15 개/ mm^2 로 正常群에 비하여 유의성 있게($P < 0.01$) 감소하였다.

實驗群에서는 투여 3일군의 경우 131.25 ± 44.18 개/ mm^2 로 對照群에 비하여 유의성 있게($P < 0.05$) 증가되었고, 투여 5일 및 7일에도 각각 175.07 ± 91.16 및 255.71 ± 98.31 개/ mm^2 로 對照群에 비하여 더욱 유의성 있게($P < 0.01$) 증가되었다(Table 3, Graph 3).

【Table 3】 Changes of Numbers of Cilia Cells in the Trachea after Administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang*

	3 days ¹⁾	5 days	7 days
Normal group	289.17 ± 88.15 ²⁾	277.58 ± 97.36	317.35 ± 81.19
Control group	97.35 ± 11.27 ^{**}	83.65 ± 33.51 ^{**}	121.36 ± 97.15 ^{**}
Sample group	131.25 ± 44.18 [#]	175.07 ± 91.16 ^{##}	255.71 ± 98.31 ^{##}

Normal group: Inhaled group with saline only;

Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin;

Sample group: *Jungcheonhwadamgangki-tang* administrated group.

¹⁾ days after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang* per os;

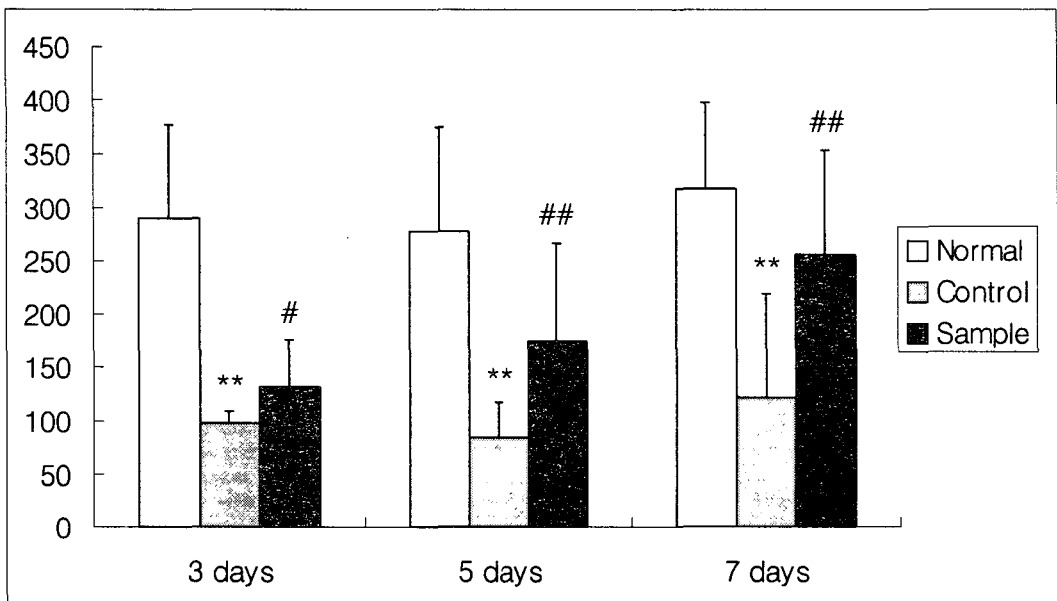
²⁾ mean ± S.D./mm² of 10 animals.

^{**} p<0.01 compared with normal group;

[#] p<0.05 compared with control group;

^{##} p<0.01 compared with control group.

【Graph 3】 Changes of numbers of cilia cells in the trachea after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang*.



^{**} p<0.01 compared with normal group;

[#] p<0.05 compared with control group;

^{##} p<0.01 compared with control group.

【Table 4】 Changes of Numbers of Mucus-secreting Cells in the Trachea after Administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang*

	3 days ¹⁾	5 days	7 days
Normal group	115.39 ± 41.36 ²⁾	128.29 ± 71.35	124.47 ± 63.88
Control group	319.97 ± 101.52**	428.36 ± 99.62**	297.25 ± 89.98**
Sample group	285.19 ± 131.14 [#]	215.16 ± 87.59 ^{##}	172.36 ± 73.95 ^{##}

Normal group: Inhaled group with saline only;

Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin;

Sample group: *Jungcheonhwadamgangki-tang* administrated group.

¹⁾ days after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang* per os;

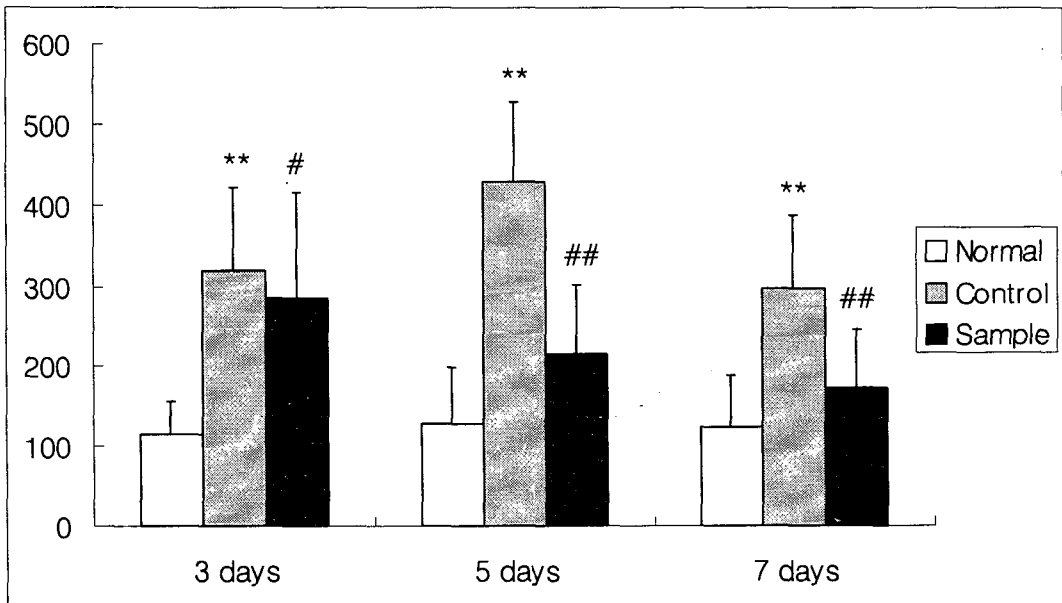
²⁾ mean ± S.D./mm² of 10 animals.

** p<0.01 compared with normal group;

[#] p<0.05 compared with control group;

^{##} p<0.01 compared with control group.

【Graph 4】 Changes of numbers of mucus-secreting cells in the trachea after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang*.



** p<0.01 compared with normal group;

[#] p<0.05 compared with control group;

^{##} p<0.01 compared with control group.

2) 기관 표면 내 점액분비세포의 수적 변화
 기관 표면 내의 점액분비세포의 수적 변화는 정상군에서는 투여 3, 5 및 7일에 각각 115.39 ± 41.36 , 128.29 ± 71.35 및 124.47 ± 63.88 개/ mm^2 로 관찰되었으나, 對照群에서는 3, 5 및 7일에 각각 319.97 ± 101.52 , 428.36 ± 99.62 및 297.25 ± 89.98 개/ mm^2 로 정상군에 비하여 유의성 있게($P < 0.01$) 증가하였다.

實驗群에서는 투여 3일군의 경우 285.19 ± 131.14 개/ mm^2 로 對照群에 비하여 유의성 있게($P < 0.05$) 감소되었고, 투여 5일 및 7일에도 215.16 ± 87.59 및 172.36 ± 73.95 개/ mm^2 로 對照群에 비하여 더욱 유의성 있게($P < 0.01$) 감소되었다(Table 4, Graph 4).

Legends for figures

Plate I.

Figs 1-3. Mast cells in the trachea after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang* Extract

Fig 1. Mast cells in the trachea of 3 days after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang* Extract

- a. Normal
 - b. Control
 - c. Sample group
- a-c: Standard toluidin blue stain; $\times 600$.

Fig 2. Mast cells in the trachea of 5 days after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang* Extract

- a. Normal
 - b. Control
 - c. Sample group
- a-c: Standard toluidin blue stain; $\times 600$.

Fig 3. Mast cells in the trachea of 7 days after administration of

Jungcheonhwadamgangki-tang Extract

- a. Normal
- b. Control
- c. Sample group

a-c: Standard toluidin blue stain; $\times 600$.

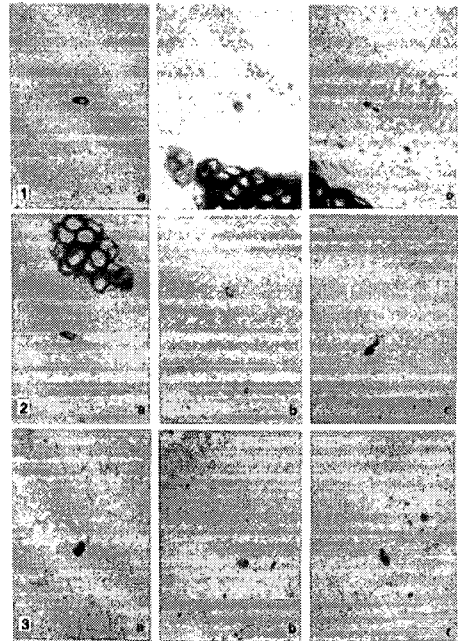


Plate II.

Figs 4-6. Histological profiles of the bronchus after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang* Extract

Fig 4. Histological profiles of the bronchus of 3 days after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang* Extract

- a. Normal
 - b. Control
 - c. Sample group
- a-c: H-E stain; $\times 600$.

Fig 5. Histological profiles of the bronchus of 5 days after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang* Extract

- a. Normal
- b. Control
- c. Sample group
- a-c: H-E stain; $\times 600$.

Fig 6. Histological profiles of the bronchus of 7 days after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang* Extract

- a. Normal
- b. Control
- c. Sample group
- a-c: H-E stain; $\times 600$.

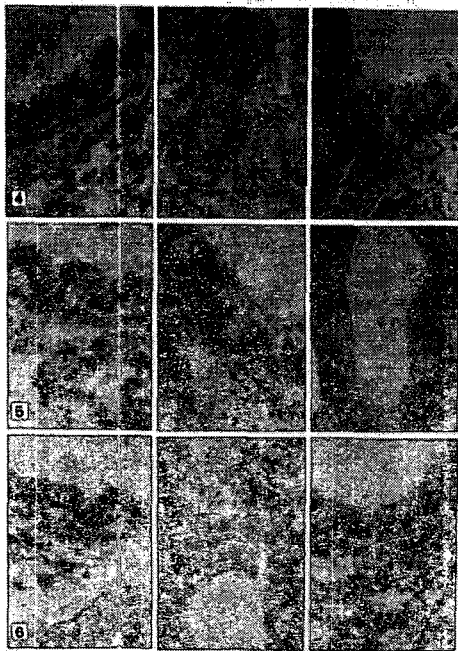


Plate III.

Figs 7-9. Scanning electron microscopic profiles of the trachea after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang* Extract

Fig 7. Scanning electron microscopic profiles of the trachea of 3 days after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang* Extract

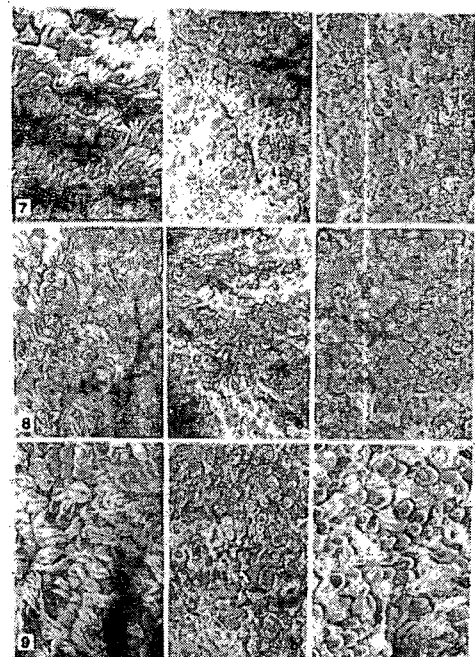
- a. Normal
- b. Control
- c. Sample group
- a-c: Osmium-post fixation; $\times 648$.

Fig 8. Scanning electron microscopic profiles of the trachea of 5 days after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang* Extract

- a. Normal
- b. Control
- c. Sample group
- a-c: Osmium-post fixation; $\times 648$.

Fig 9. Scanning electron microscopic profiles of the trachea of 7 days after administration of *Jungcheonhwadamgangki-tang* Extract

- a. Normal
- b. Control
- c. Sample group
- a-c: Osmium-post fixation; $\times 648$.



IV. 考 察

氣管支 喘息은 기관지의 반응성 증가를 특징으로 하며 여러 가지 자극에 의해 기도의 점막에 염증반응을 일으키고 기관지 평활근을 수축시켜 기도폐색을 일으키게 되는데, 이러한 기도의 폐색은 자연적으로 또는 치료의 결과에 따라 회복되는 가역적인 특성을 갖고 있다^{2,5-6,22}.

喘息을 일으키는 원인으로는 알러젠(allergen)의 흡입, 호흡기감염, 일상의 스트레스에 대한 심인성 생리반응, 공기오염, 기후, 약물, 운동 등이 있으며, 이 중 喘息發作的 원인이 대부분 알레르기(allergy)성으로 받아들여지고 있다^{2,5-6}. 특징적인 증상으로는 발작성의 호기성호흡곤란, 천명, 과호흡, 기침, 나음(rales)을 들 수 있다¹⁻⁶.

韓醫學에서 喘息은 哮喘證에 該當되는데^{2,7-9}, 哮와 喘은 구분할 수 있어 喉中有聲響한 것을 哮라 하고 呼吸急促한 것을 喘이라 말하나^{2,8,10}, 근래에는 哮喘證에는 반드시 喘促症이 兼하여 나타난다고 하여 哮喘證을 하나의 證候로 보고 있다^{2,10-12}.

哮喘證의 原因으로 朱²³는 寒冷說, 心因說을 主張하였고, 楊等²⁴⁻²⁷은 痰因說을 主張하였고, 沈等²⁶⁻³⁰은 痰火內鬱의 誘因으로 飲食物의 偏食을 主張하였고, 張³¹은 素因說을 主張하였다. 葉³²은 一種의 感染說을 主張하였고 周³³와 陳³⁴은 過敏性反應을 이야기하였다. 또한 近來에는 臟器의 機能不調를 原因으로 보기도 한다^{2,10-11}.

哮喘證의 辨證은 우선 虛實을 가려, 實證은 주로 風寒, 痰濁 등의 病邪로 因하며 治療는 祛邪에 重點을 두고, 虛證은 주로 肺虛, 腎虧 등으로 因하므로 治療는 扶正에 重點을 두는데^{2,35}, 通治方으로는 奪命丹, 立定散, 解表二陳湯, 五虎二陳湯, 三白丸, 清上補下湯, 定喘湯, 三拗湯, 五拗湯, 定喘化痰降氣湯, 加味鎮咳湯, 小青龍湯 등을 주로 사용한다².

定喘化痰降氣湯은 臨床에서 咳嗽, 痰喘, 氣

喘, 氣管支喘息 등에 널리 응용되는 처방으로 痰喘을 주로 치료하는 千縉湯, 喘證을 치료하고 定喘化痰의 效가 있는 定喘化痰湯 및 上氣喘促을 치료하는 蘇子降氣湯을 合方하고 加減한 것에 溫中下氣 하는 效능이 있는 柿蒂를 加한 처방으로 化痰定喘, 鎮咳去痰, 潤肺消痰의 치료효과가 있다^{2,13}.

著者は 哮喘에 자주 사용되는 定喘化痰降氣湯에 대한 效能을 구체적으로 糾明하기 위하여 ovalbumin을 이용하여 유발시킨 알레르기성 喘息에 定喘化痰降氣湯을 투여하여 조직학적인 검사를 관찰하였는데, 그 결과를 고찰하면 다음과 같다.

喘息시 기관내 비만세포의 형태적 및 수적 변화를 살펴보면 對照群에서는 正常群에 비하여 심한 비만세포의 탈과립 소견이 관찰되었으며, 수적 감소 역시 관찰되었다.

일반적으로 비만세포는 喘息시 주도적인 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 특히 비만세포 과립내의 분비물질들이 매우 중요하다고 알려져 있다³⁶. 또한 본 연구결과와 유사하게 Udem 등³⁷은 ovalbumin으로 유발된 guinea pig의 喘息시 ganglia에서 탈과립에 의한 비만세포의 수적 감소를 보고하였고, Underwood 등³⁸은 喘息이 유발된 guinea pig에서 비만세포의 탈과립에 의한 수적 감소를 보고하였다.

實驗群에서는 비만세포의 탈과립 현상이 매우 감소되었으며, 수치 역시 증가된 점으로 보아 定喘化痰降氣湯이 喘息시 유효할 것으로 사료되며, 定喘化痰降氣湯의 일부 성분이 비만세포의 표면에 존재하는 IgE receptor를 차단하는 것에서 기인된 것으로 생각된다.

기관지 점막의 형태적 변화 및 점액분비세포의 수적변화를 살펴보면 對照群에서는 正常群에 비하여 점액분비세포의 많은 수적증가에 의한 기관지 점막의 비후와 상피내 염증세포의 침윤, 상피세포의 변성과 탈락이 관찰되었다. 기관지 점막의 비후와 상피내 염증세포의 침윤, 상피세포의 변성과 탈락, 점막내 점액분비세포의 수적 증가는 천식의 가장

일반적인 증상 중 하나로 알려져 있는데³⁹⁻⁴⁰⁾, 본 연구결과와 유사하게 Sachs 등⁴¹⁾도 알레르기 천식시 기관지 점막의 비후와 내강 내의 다량의 점액성 분비물의 존재 및 기관지 상피세포의 변성 및 탈락이 관찰된다고 하였다. 또한 Nakata 등⁴²⁾은 ovalbumin으로 유발된 guinea pig의喘息시 점액분비세포의 수적증가가 초래된다고 하였으며, Blyth 등⁴³⁾은 ovalbumin 투여 후 기관지 또는 세기관지 주위로 염증세포들의 이주가 일어나기 전에 점액분비세포의 수적증가가 유발되어 11일까지 지속되며, 이 결과 기관지 및 세기관지의 점막이 매우 심하게 비후된다고 하였다.

實驗群에서도 모든 실험기간 동안 표면 상피세포의 변성 및 탈락이 관찰되었으나, 그 정도는 對照群에 비하여 현저히 감소되었으며 점막상피내 염증세포의 침윤은 투여 3일군에서만 인정되었다. 또한 점액분비세포의 수적증가도 모든 실험군에서 관찰되었으나, 그 수치가 對照群에 비하여 투여 5일군에서 유의성 있게 감소되었으며, 투여 7일군에서는 더욱 현저히 감소된 점으로 보아 定喘化痰降氣湯의 경구 투여가喘息시 유효할 것으로 생각된다.

기관에 미치는 전자현미경적 영향을 살펴 보면 對照群에서 표면 상피세포의 감소와 점액분비세포의 수적증가 및 분비량의 증가와 더불어 표면의 탈락이 관찰되었다.

이에 대하여 Lundgren 등⁴⁴⁾은 천식시 기관 표면의 섬모상피의 수적 감소와 점액분비세포의 수적 증가 및 분비량의 증가가 관찰된다고 하였고, 또한 Barbet 등⁴⁵⁾은喘息이 유발된 guinea pig의 기관표면에서 섬모 세포의 현저한 수적 감소와 표면의 탈락 및 점액분비세포의 수적 증가 및 분비량의 증가가 관찰된다고 하였는데, 본 연구의 결과에서도 이들 보고들과 유사하게 관찰되었다.

實驗群에서는 투여 3일 및 5일경에 점막 표면의 경미한 탈락, 섬모세포의 위축과 점액분비세포의 분비량 증가가 인정되었으나, 그 정도는 對照群에 비하여 현저히 감소되었고,

투여 7일군에서는 점액분비세포의 분비량 증가 이외에 나머지 조직의 상태는 正常群과 유사하게 관찰되어 定喘化痰降氣湯의 경구투여가喘息시 매우 유효할 것으로 사료된다.

이상에서 定喘化痰降氣湯의喘息에 대한 효과를 체계적으로 평가하기 위하여 Balb/c mouse를 이용하여 Hatfield 등²⁰⁾의 방법으로 알레르기성喘息을 유발하고 定喘化痰降氣湯 추출물을 투여한 후 광학 및 전자현미경에 의한 기관, 폐의 조직학적 변화를 관찰하였던 바, 實驗群에서는 對照群에 비하여 기관내 비만세포의 탈과립과 이로 인한 수적감소가 회복되었으며 기관지 점막의 비후, 표면상피세포의 변성과 탈락이 회복되었고, 상피내 염증세포의 침윤과 점막내 점액분비세포의 수적증가가 회복되었다. 또한 기관 점막의 미세구조 상 표면의 탈락, 섬모세포의 수적감소 및 점액분비세포의 수적증가가 거의 정상으로 회복되었다. 이로 미루어 보아 定喘化痰降氣湯이喘息에 매우 유효할 것으로 생각되나, 앞으로 定喘化痰降氣湯이 천식에 미치는 정확한 기전과 더불어 정확한 유효 용량 설정 및 독성분야에 대한 더 많은 연구가 수행되어야 할 것으로 사료된다.

V. 結 論

定喘化痰降氣湯의喘息에 대한 효과를 규명하기 위하여 Balb/c mouse를 이용하여 알레르기성喘息을 유발하고 기관에 존재하는 비만세포의 형태적 및 수적 변화, 기관지 점막의 형태적 변화, 기관지 점막에 존재하는 점액분비세포의 수적 변화 및 주사전자현미경에 의한 기관의 표면 미세구조의 변화를 관찰하고자하였던 바, 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 實驗群에서 기관내 비만세포의 탈과립과 이로 인한 수적감소가 對照群에 비하여 유

의성있게 감소되었다.

2. 實驗群에서 기관지 점막의 비후, 염증세포의 침윤, 점액분비세포의 수적증가는 對照群에 비하여 유의성있게 감소되었다.
3. 實驗群에서 기관지 점막의 미세구조상 표면의 탈락, 섬모 세포의 수적 감소 및 점액분비세포의 수적증가와 점액분비세포의 분비량의 증가는 對照群에 비하여 유의성있게 감소되었다.

以上の 實驗結果로 볼 때 定喘化痰降氣湯이 氣管支 喘息에 유효할 것으로 사료된다.

參 考 文 獻

1. 韓鏞微. 臨床呼吸器學. 2. 서울:一潮閣. 1995:208-225.
2. 李珩九, 鄭昇杞. 東醫肺系內科學. 9. 서울:民瑞出版社. 1999: 187-202,426,460-461,468.
3. 丁奎萬. 알레르기과 韓方. 1. 서울:第一路. 1990:59-89.
4. 유세화. 氣管支喘息의 診斷, 結核 및 호흡기질환. 1983;30(2):57.
5. 해리슨내과학편찬위원회편. 해리슨 내과학 (I). 1. 서울:정담. 1997: 1258-64.
6. 전국의과대학교수역. 오늘의 진단 및 치료. 1. 서울:한우리. 1999:287-297.
7. 原安徽中醫學院編. 中醫臨床手冊. 1. 서울:成輔社. 1983:115-116.
8. 金定濟, 金賢濟. 東醫臨床要覽. 1. 서울:書苑堂. 1977:148-149.
9. 馬康慈. 中醫師臨床手冊. 1. 臺北:衆文圖書公司. 1976:235-240.
10. 上海中醫學院編. 中醫內科學. 1. 香港:商務印書館香港分館. 1975: 17-23.
11. 北京中醫院編. 漢醫學臨床病理. 1. 서울:成輔社. 1983:180-186,291.
12. 蔡仁植, 權賢德, 邊元九. 韓方醫學用語大辭典. 1. 서울:癸丑文化社. 1983:746-747.
13. 慶熙醫療院韓方病院. 韓方基本處方集. 서울:大星文化社. 1988:191.
14. 李珩九. 五拗湯이 咳嗽 喘息에 미치는 영향. 경희대학교 대학원. 1982.
15. 鄭昇杞. 定喘湯이 喘息에 미치는 영향에 관한 實驗的 研究. 경희대학교 대학원. 1985.
16. 鄭昇杞. 加味清上補下湯이 喘息에 미치는 영향에 관한 實驗的 研究. 대한한의학회지. 1991;12(1):118-138.
17. 朴光恩. 千緝導痰湯이 喘息에 미치는 영향에 관한 實驗的 研究. 경희대학교 대학원. 1993.
18. 朴東一. 定喘化痰湯 및 定喘化痰降氣湯의 효능에 관한 實驗的 研究. 경희대학교 대학원. 1989.
19. 安泰虎. 定喘化痰降氣湯이 ovalbumin으로 유발된 喘息에 미치는 영향. 경산대학교 대학원. 2000.
20. Hatfield CA, Brashler JR, Winterrowd GE, Bell FP, Griffin RL, Fidler SF, Kolbasa KP, Shull KL, Mobley JL, Richards IM, and Chin JE. Intercellular adhesion molecule-1-deficient mice have normal antibody responses, but impaired leukocyte recruitment. Am J Physiol. 1997;274:L513-L523.
21. Humason GL. Animal tissue techniques. San Francisco:WH Freeman and Company. 1962:282.
22. 의학교육연수원. 가정의학. 5. 서울:서울대학교출판부. 1998: 286-288.
23. 朱 櫛. 普濟方(4). 1. 北京:人民衛生出版社. 1982:1900.
24. 楊禮壽. 醫林撮要. 1. 서울:黑潮社. 1968: 182.
25. 龔延賢. 增補萬病回春(上). 1. 서울:一中社. 1991:127-128.
26. 李挺. 原本編註醫學入門(下). 1. 서울:南山堂. 1985:1563-1564.
27. 朱震亨, 方廣. 丹溪心法附餘. 2. 서울:大星

- 文化社. 1989:339-340.
28. 沈金鰲. 沈氏尊生書(上). 1. 臺北:自由出版社. 1979:59.
29. 王肯堂. 六科准繩(準繩). 1. 서울:大星文化社. 1992:152.
30. 林珮琴. 類證治裁. 1. 北京:人民衛生出版社. 1988:95-96.
31. 張介賓. 景岳全書. 2. 北京:中國中醫藥出版社. 1996:238.
32. 葉天士. 臨證指南醫案. 1. 上海:上海科學技術出版社. 1993: 298-300.
33. 周洪範. 中國秘方全書. 2. 北京:科學技術文獻出版社. 1994: 112-113.
34. 陳存仁. 中國名醫驗方叢書(六). 1. 서울:翰成社. 1981:9-10.
35. 具本泓, 朴鎬湜, 尹泰汝, 金東圭, 崔治求. 東醫內科學. 3. 서울:書苑堂. 1992:41-47.
36. Eber E, Uhlig T, McMenamin C, Sly PD. Leflunomide, a novel immunomodulating agent, prevents the development of allergic sensitization in an animal model of allergic asthma. *Clin & Exp Allergy*. 1998;28:376-384.
37. Udem BJ, Hubbard WC, Christian EP, Weinreich D. Mast cells in the guinea pig superior cervical ganglion, a functional and histological assessment. *J Auton Nerv Syst*. 1990;30:75-87.
38. Underwood DC, Matthews JK, Osborn RR, Bochnowicz S, Torphy TJ. The influence of endogenous catecholamines on the inhibitory effects of rolipram against early- and late-phase response to antigen in the guinea pig. *J Pharmacol & Exp Ther*. 1997;280(1): 210-219.
39. Bani D, Ballati L, Masini E, Bigazzi M, Sacchi TB. Relaxin counteracts asthma-like reaction induced antigen in sensitized guinea pigs. *Endocrinology*. 1997;138(5):1909-1915.
40. Agusti C, Takeyama K, Cardell LO, Ueki I, Lausier J, Lou YP, Nadel JA. Goblet cell degranulation after antigen challenge in sensitized guinea pigs. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158:1253-1258.
41. Sachs K, Pindel B, Jastrzab J, Gawlik R, Rogala E. Histology of the respiratory system after exposure to bacterial infection and formalin vapors used to induce experimental bronchospasm. *Pneumonol Alergol Pol*. 1995;63:259-263.
42. Nakata J, Tamaoki J, Takeyama K, Takeda Y, Yamakawa I, Kondo M, Nagai A. Effect of heparin on airway goblet cell secretion in sensitized guinea pigs. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 1998;36:845-850.
43. Blyth DI, Pedrick MS, Savage TJ, Hessel EM, Fattah D. Lung inflammation and epithelial changes in a murine model of atopic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1996;14:425-438.
44. Lundgren R, Soderberg M, Horstedt P, Stenling R. Morphological studies of bronchial mucosal biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids. *Eur Respir J*. 1988;1:883-889.
45. Barbet JP, Chauveau M, Labbe S, Lockhart A. Breathing dry air causes acute epithelial damage and inflammation of guinea pig trachea. *J Appl Physiol*. 1988;64:1851-1857.