

## 小兒 再發性 滲出性 中耳炎에서 加味荊芥蓮翹湯이 中耳腔 滲出液 內 IL-8과 TGF-β1에 미치는 影響

金賢熙\*, 朴恩貞\*, 朱鍾天\*\*

\*圓光大學校 韓醫科大學 小兒科學教室 \*\*圓光大學校 光州韓方病院

### Effect of Kamihyunggyeyungyotang on Interleukin-8 & TGF-β1 in Middle Ear Effusion for Pediatric Recurrent Otitis Media with Effusion

Hyun-hee Kim\*, Eun-jeung Park\*, Jong-cheon Joo\*\*

\*Dept. of Pediatrics, College of Oriental Medicine, Wonkwang University, Iksan, Korea

\*\*Oriental Medical Hospital of Wonkwang University in Gwangju, Gwangju, Korea

The author measured IL-8 and TGF-β1 levels of 84 ears - 48 ears of them had treated by antibiotics, 36 of them by Kamihyunggyeyungyotang(KHY) - of pediatric recurrent otitis media with effusion using ELISA assay, and compared them.

The results were obtained as follows.

1. The level of IL-8 in KHY group was significantly lower than that in antibiotics group( $p < 0.05$ ).
2. The level of TGF-β1 in KHY group was lower than that in antibiotics group.

According to above results, KHY is considered to be used for treating recurrent otitis media with effusion by controlling the production of interleukin-8 and transforming growthfactor-β1.

Key words : Middle ear, Otitis media, Hyunggyeyungyotang, Interleukin, Transforming growthfactor

## I. 緒論

중이강 내에 저류액을 동반하는 삼출성 중이염은 학령기전이나 학동기 소아의 가장 흔한 청력장애의 원인이며 조기에 진

단하여 적절히 치료하지 않으면 난청, 언어발달 장애, 지능발육 장애, 의사소통 장애가 초래되는 질환이다. 재발성 삼출성 중이염은 6개월에 3회 정도 급성 중이염이 재발되는데, 원인은 이관기능 장애, 알레르기, 세균감염, 항생제 남용 등으로 알

려져 있다<sup>1-5)</sup>.

한의학적으로 중이염은 耳痛, 膿耳, 聾耳의 범주에 속한다. 外因으로는 風熱濕邪의 侵襲이 있으며, 內因으로는 肝膽火盛, 脾虛濕困, 腎元虧損 등 臟腑 機能의 失調가 있다. 증상은 發熱, 耳腫痛, 耳鳴, 耳出膿汁, 聽力減少 등이 있다.

치료방법은 肝膽火盛, 邪熱外侵하면 疏散風熱 解毒消腫하고, 脾虛濕困하면 健脾滲濕 補托排膿으로 標를 治療하고, 腎元虧損하면 補腎培元 祛濕化濁하고, 勞傷血氣하면 寧心順氣 滋陰降火 清熱涼血하여 本을 治療하는 방법을 사용한다. 이들은 인체의 면역력인 正氣를 도와줌과 동시에 邪氣를 치료하는 扶正祛邪의 치료법에 초점을 맞추고 있다<sup>6)</sup>.

加味荊芥蓮翹湯은 風熱로 因한 膿耳와 聾耳 및 鼻淵의 치료에 사용되는 荊芥蓮翹湯에 消腫排膿 健脾燥濕시키는 약물들을 가미한 것으로, 朴은 加味荊芥蓮翹湯이 耳, 鼻, 咽喉, 氣管支의 염증성 질환에 응용될 수 있다고 하였고, 임상적으로 만성 부비동염 및 중이염 치료에 사용하고 있다<sup>7)</sup>.

최근의 중이염에 대한 연구로는 면역학적인 세포활성물질과 면역글로블린에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 이는 항생제에 내성을 보이는 균주들이 증가하고 있어 항생제만으로는 중이염 치료에 한계가 있고, 중이염의 발생에 세균외에도 면역력 기능이나 알레르기 소인 등이 작용한다고 보기 때문이다<sup>8)</sup>. 이들에 관한 초기 연구에서 인간과 실험적 동물 모델의 삼출성 중이염에서 종양괴사인자-알파(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), 인터류킨-1베타(interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ), IL-2, L-6, IL-8, 인터페론-감마(interferon- $\gamma$ ,

IFN- $\gamma$ ) 등 여러 가지 cytokine들이 관여하고 있다는 사실들이 밝혀졌다<sup>9-15)</sup>. 특히 이환기간이 길어질수록 중이염 환자의 삼출액에서 TGF- $\beta$ 1과 IL-8이 높은 수치로 증가된다고 한 연구도 있다<sup>16)</sup>.

저자는 원광대학교 부속 한방병원 소아과와 원광대학교 부속 양방병원 이비인후과에서 재발성 삼출성 중이염으로 진단받은 환자 중에서 加味荊芥蓮翹湯을 복용한 군과 항생제를 복용한 군의 중이강 내 삼출액을 채취한 후 중이염과 관련이 있을 것으로 예상되는 세포활성물질인 IL-8과 TGF- $\beta$ 1의 수준을 비교 분석함으로써 加味荊芥蓮翹湯의 재발성 삼출성 중이염에 대한 치료 효과와 그 기전을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

## II. 實驗 對象 및 方法

### 1. 對象

2000年 12月부터 2001年 6月까지 원광대학교 부속 전주한방병원에 내원하여 재발성 삼출성 중이염으로 진단받은 후 2주에서 3개월간 加味荊芥蓮翹湯을 복용한 3-12세의 소아 36명과 원광대학교 부속병원 이비인후과에 내원하여 1개월에서 3개월간 항생제 및 보존적 치료를 받은 소아 48명을 대상으로 하였다. 이들은 고막 천자나 환기관 삽입시 채취한 중이 저류액을 대조군으로 하였고 시술전 치료 방법에 따라 한약 투여군과 항생제 투여군으로 나누었다.

2. 藥材

荊芥蓮翹湯(Hyunggyeyungotang)

藥物名	生藥名	用量 (g)
荊芥	<i>Schizonepetae Herba</i>	2.625
蓮翹	<i>Forsythiae Fructus</i>	2.625
防風	<i>Ledebouriellae Radix</i>	2.625
當歸	<i>Angelicae Radix</i>	2.625
川芎	<i>Cnidii Rhizoma</i>	2.625
白芍藥	<i>Paeoniae Radix alba</i>	2.625
白芷	<i>Angelicae dahuricae Radix</i>	2.625
柴胡	<i>Bupleuri Radix</i>	2.625
枳殼	<i>Auratinii Fructus</i>	2.625
黃芩	<i>Scutellariae Radix</i>	2.625
梔子	<i>Fructus Angelicae</i>	2.625
桔梗	<i>Platycodi Radix</i>	2.625
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	1.875
總量		33.375

상기의 荊芥蓮翹湯을 기본처방으로 한 후 咽痛(인후염, 편도선염)에는 蒲公英 4-10g, 金銀花4-8g, 天花粉4g, 蓮翹2-6g을 鼻涕(비염, 부비동염)에는 榆根白皮 4-10g, 川椒2g, 辛夷花2-6g, 蒼耳子4-8g을 脾胃虛弱에는 薏苡仁4-8g, 白朮4-8g, 陳皮4g을 적절히 가미하였다.

3. 方法

1) 중이저류액 채취

항생제를 투여한 군과 加味荊芥蓮翹湯을 투여한 군에서 고막절개후 무균적으로 중이 삼출액을 수집하였으며, 삼출액을 분리하여, PBS(Phosphate Bufferd Saline) 완충용액을 가해서 2000rpm으로 10분간 원심분리하여 얻은 상층액을 동결건조하여 각각 같은 부피의 PBS 완충용액으로 녹인다음 -70℃에 보관한 다음 정량하였다.

2) IL-8과 TGF-β1의 정량

각 물질의 정량은 Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)법으로 하였으며, ELISA는 96 well ELISA plate에서 duplicate로 실시하였다. IL-8과 TGF-β1에 대한 단클론 항체 1μg/ml를 PBS(pH 7.4)로 희석하여, 96 well plate에 100ul씩 각각 코팅한 다음, 4℃에서 12시간 동안 방치하였다. 이 plate를 0.05% Tween이 포함된 PBS로 씻어낸 다음 1% BSA, 5% sucrose, 0.05% NaN3를 함유한 PBS로 1시간동안 blocking하였다. 몇 번을 씻어낸 다음, 중이염 환자의 귀로부터 분리한 삼출액을 동결건조하여 PBS로 녹인 표본이나 표준 TGF-β1을 첨가한 후 37℃에서 2시간 동안 방치하였다. 37℃에서 2시간 동안 방치한 후, 각 well을 다시 씻어내고 biotin이 결합된 항체 0.2μg/ml를 첨가하여 다시 37℃에서 2시간 동안 방치하였다. well을 씻어낸 다음 avidine peroxidase를 첨가하고 37℃에서 20분동안 방치하였다. well을 다시 씻은 다음에 ABTS 기질을 첨가하고, 발색반응은 ELISA reader를 사용하여 405nm에서 측정하였다. 각 표본당 duplicate로 실시하였다.

3) 결과분석

모든 자료는 means±S.E.M으로 나타내었으며, 통계학적 분석은 Student's t-test로 행하였다. 유의적 검증은 대조군과 비교하여 결정하였다.

III. 結果

재발성 삼출성 중이염 환자 중 항생제를 투여한 군과 加味荊芥蓮翹湯을 투여한 군의 귀로부터 삼출액을 분리하여 IL-8과 TGF-β1을 분석한 결과 다음과 같이 나타났다.

1) 한약군과 항생제군의 IL-8 수치를 비교해 본 결과, 한약군에서는 0.5014 ± 0.112 ng/ml이었으며, 항생제군에서는 1.4583 ± 0.342 ng/ml 이었다. 즉 IL-8은 항생제군에 비해 한약군에서 유의성있게 낮게 나타났다(Fig.1).

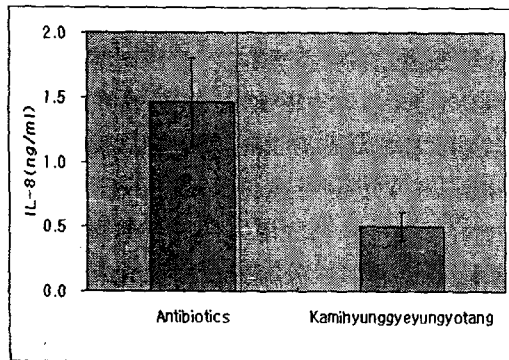


Fig.1 Mean level of IL-8 cytokine in MEE (p<0.05)

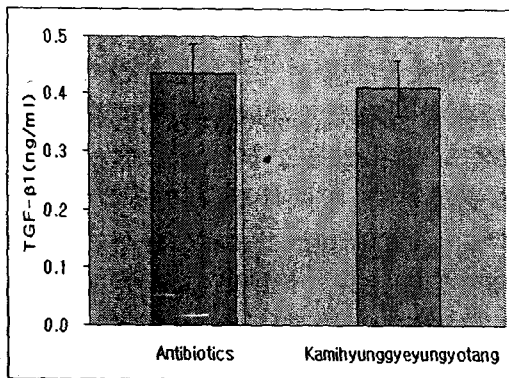


Fig.2 Mean level of TGF-β1 cytokine in MEE

2) 한약군과 항생제군의 TGF-β1을 비교해 본 결과, 한약군에서는 0.4091 ± 0.048 ng/ml이었으며, 항생제군에서는 0.4352 ± 0.051 ng/ml 이었다. 즉 TGF-β1은 항생제군에 비해 한약군에서 약간 낮게 나타났다(Fig.2).

#### IV. 考 察

삼출성 중이염은 중이강내 저류액의 물리적 성장에 따라 serous otitis media, secretory otitis media, mucoid otitis media, catarrhal otitis media, glue ear, silent otitis 등으로 불린다. 최근에는 이통, 발열, 고막팽윤 등이 없으면서 middle ear effusion(MEE)을 동반하는 중이염을 통틀어 otitis media with effusion(OME)이라고 칭한다. OME는 소아에 빈발하는데 소아 이관의 해부학적 특징과 잦은 상기도염, 아데노이드 증식증에 의한 임파관의 폐쇄와 항생제의 부적절한 사용으로 증가 추세에 있다<sup>17)</sup>. OME는 대부분 학령기 전이나 학동기의 소아에 자주 나타나며, 대개 청력장애로 인해 발견되는 경우가 많으며, 특히 면역력이 약한 알레르기 체질의 소아에서 발생하기 쉽다. 초기 증상은 귀안에 이물질이 가득찬 느낌, 귀울림, 이질감 등이 있으며, 만성화되면 청력장애, 언어 발달 지체, 귀의 통증 등이 발생한다. 증상이 심해지면 유착성 중이염, 고막천공, 안면신경마비, 두개골내 합병증 등을 일으키며, 청력 상실까지 초래하게

된다<sup>18-20)</sup>.

삼출성 중이염의 치료방법은 항생제, 항히스타민제, 비강수축제 등을 투여하거나 이관통기법 등의 보존적 요법을 2주 내지 2개월 간 시도한 후 호전이 없거나 재발이 잦을 경우에 고막 절개술과 중이내 환기관 삽입술을 시행한다. 그러나 최근에는 항생제에 내성을 가진 균주들이 증가되고 잦은 항생제 사용으로 인한 환아의 항균력 저하로 재발성 중이염의 발생이 증가되는 추세에 있다. 또한 점막수축제, 항히스타민제는 삼출성 중이염 치료에 별 효과가 없다고 보고되고 있다. 이러한 이유로 2-3회 이상 중이 환기관 유치술을 시행하였을 경우에는 고막경화증, 고막의 위축, 진주종의 형성, 영구적인 고막 천공과 같은 합병증들이 발생한다고 알려져 있다<sup>16,21,22)</sup>. 최근 중국에서는 耳鏡과 순음청력검사를 통해 중이염을 진단하고 치료 효과를 관찰하여 中西醫 결합 치료가 단순 항생제 치료보다 치료율이 더 높다고 보고한 바 있다. 즉 단순한 항생제 투여나 수술적 치료보다는 소아의 면역 증강, 상기도 감염의 진행 방지를 위주로 치료하는 것이 더 나은 방법이라고 볼 수 있다<sup>23, 30)</sup>.

최근의 중이염에 관한 연구 경향은 삼출액내에 존재하는 면역 관련 세포 IgG와 IgA 및 IgE 등의 면역글로블린 및 염증에 관여하는 여러 cytokine과 관련되어 진행되고 있다. 특히 李의 실험연구에서는 IL-2와 IL-4 수치가 항생제 투여군보다 한약 투여군에서 현저히 증가하였으며, IL-6와 TNF- $\alpha$ 는 현저한 감소를 보여 加味荊芥蓮翹湯이 염증반응에 관여하는 세포활성물질의 생성을 조절함으로써 중이염을 치료한다는 것을 입증하였다<sup>26)</sup>.

한의학적으로 중이염은 耳痛, 膿耳, 聾耳에 해당된다. 耳의 해부학적 구조에 대하여 王은 '耳孔內小管이 腦와 通해 있다'고 하였고, 吳는 '耳는 七竅 중 듣는 것을 주관하니 耳門을 蔽라한다. …… 耳門은 腦髓와 通한다'고 하였다. 耳와 五臟과의 關係에 대해서는 《素問·陰陽應相大論》에 '腎在竅爲耳, 腎主耳'라 하였고, 〈脈度篇〉에서는 '腎氣가 和平하면 能히 五音을 들을 수 있다'고 耳와 腎을 관련지었다. 경락적으로는 耳는 手少陰心經, 足少陰腎經, 手太陰肺經, 足太陰脾經, 足陽明胃經, 足少陽膽經, 手少陽三焦經, 手太陽小腸經 등과 관련이 있다<sup>27-31)</sup>.

耳痛은 주로 耳癰, 耳脹, 耳瘡, 耳根癰, 耳疔, 膿耳 등으로 발생한다고 볼 수 있다. 耳痛은 통증양상과 수반증상에 따라 風熱, 肝膽火, 濕熱壅盛, 肝腎虧虛, 脾氣虛弱 등으로 구분된다<sup>32)</sup>. 耳痛의 病因病機에 관하여 巢는 上焦에 있던 風邪가 頭腦로 入하여 耳內로 들어와 氣가 서로 相擊하여 耳中痛이 된다고 하였고, 陳은 목욕이나 세면시 귀로 물이 들어가면 耳痛하고 生膿한다고 했으며, 嚴은 憂愁思慮가 內生하여 心氣不平하면 耳로 上逆하여 耳鳴, 耳聾, 耳痛 등의 병증을 발생시킨다고 하여 정신심리적인 이상변화도 臟腑의 기능을 失調시켜 耳痛을 야기할 수 있다고 설명하였다<sup>33-35)</sup>. 風熱이란 傷風이나 傷寒時의 인체 병변 현상을 말하는 것으로 風熱을 초기에 발산시키지 못하면 風熱이 上壅하게 되고 이러한 風熱上壅을 발산시키지 못하면 나아가 膿耳가 된다고 볼 수 있다. 또 관련된 경락으로는 腎主耳의 원리에 따라 腎經, 경락유주상 귀 주위를 감싸듯이 유주하는 三焦經, 水生木에 따라

腎熱이 肝經을 거쳐 上壅되는 것으로 본 肝經 등이 있다<sup>36)</sup>.

治法으로는 肝膽火盛, 邪熱外侵에는 疏散風熱 解毒消腫하고, 脾虛濕困, 上犯耳竅에는 健脾滲濕 補托排膿하고, 腎元虧損, 邪毒停聚에는 補腎培元 祛濕化濁하는 방법을 응용한다<sup>6)</sup>. 朱丹溪는 삼출액이 굳어져 귀를 막고 극심하게 아프게 하는 것이 聾耳인데 이럴 땐 柴胡聽耳湯을 복용하고, 外用으로 豬脂, 地龍을 등분하되 葱汁으로 대추씨 크기로 환을 만든 것을 면으로 싸서 귓속에 넣었다가 면이 젖으면 빼내라고 하였다. 또 風邪가 少陰經에 침습하여 熱氣가 모여 귀에 통증이 생기거나 농이 생기거나 이것이 오래되어 농이 흐르는 것 역시 膿耳라고 하는데, 이 농을 빼내지 않으면 귀를 막아 聾耳가 된다 하였고, 귓속이 아플 때 鼠粘子湯이나 蔓荊子散, 荊芥蓮翹湯, 東垣鼠粘子湯을 用한다 하였다<sup>37,38)</sup>.

荊芥蓮翹湯은 明代 龔의 《萬病回春》에 ‘治兩耳腫痛 由腎經有風熱’, ‘治鼻淵因風熱者’라 하여 처음 소개되었으며, 疏散風熱, 消腫排膿, 補陰清熱하는 작용이 있어서 腎經風熱 및 腎虛風熱로 인한 귀, 코, 인후, 기관지의 만성 염증성 질환과 알레르기성 질환에 적용되는 처방으로 後代의 많은 학자들에 의하여 膿耳의 주요처방으로 응용되었다<sup>28-43)</sup>.

荊芥蓮翹湯의 구성약물의 약성을 살펴보면 다음과 같다. 荊芥는 각 관련 經絡의 風熱을 발산하고, 蓮翹는 上炎을 없애며, 防風은 內외의 風邪를 흐트러뜨리며, 當歸, 芍藥, 川芎은 肝腎의 血을 補하고, 柴胡는 升陽散鬱하며, 枳殼은 氣滯를 破하고 胸隔을 寬하면서 排膿을 하고, 黃芩은 肺火를 瀉하며, 梔子는 三焦의 火를 瀉하고,

白芷는 藥力을 上部로 引導함과 아울러 通竅排膿하고, 甘草는 正氣를 和함으로써 諸藥을 調和시켜 腎經에 風熱이 있는 兩耳의 腫痛을 治하는 것이다<sup>39)</sup>. 加味荊芥蓮翹湯은 消腫排膿, 健脾燥濕, 通鼻竅하는 효능을 지닌 蒲公英, 金銀花, 天花粉, 榆根白皮, 川椒, 辛夷花, 蒼耳子, 薏苡仁, 白朮, 陳皮 등을 가미한 처방으로 단백질 열변성 억제에 의한 소염효과, 카라지닌(carageenin)에 의해 유발된 국소 부종 억제효과, 피크릴 클로라이드(picryl chloride)에 의한 지연성 과민반응, 히스타민(histamine)에 의한 혈관 투과성 반응에서 모두 유의성 있는 효과를 보이는 것이 입증되었다<sup>7)</sup>.

본 연구에서는 중이염에 사용되는 加味荊芥蓮翹湯의 면역학적 기전을 밝혀보고자 하였다. 삼출성 중이염은 중이강내에 다양한 형태의 채취가능한 저류액이 발생하는 질환이다. 저류액은 삼출성 중이염의 병인과 병태를 나타낸다고 판단되어 여러 학자들이 저류액의 분석을 시도하였다<sup>49-52)</sup>. 최근에는 단백질 분해 및 효소의 정량법과 면역학 및 면역화학이 발달하면서 저류액의 생화학적 분석이 본격적으로 시도되어 삼출성 중이염의 병태과악에 많은 정보를 제공해주고 있다. Calseyde, Mogi, Palva 등은 저류액내 단백질을 분석하였고, Bernstein, Hussl, Lewis 등은 면역글로블린에 대하여, Juhn 등은 효소에 대하여 분석하였다<sup>51, 53-58)</sup>. 본 연구에서는 재발성 삼출성 중이염의 치료 전후의 IL-8과 TGF- $\beta$ 1의 변화에 대해 다루고자 하였다. 특히 다른 cytokine에 비해 IL-8은 분비량이 많으며, 염증반응의 초기에 비특이적인 면역반응의 매개체로 작용하며, 성인

에 비해 소아에서 더 많이 검출된다. TGF-β1도 마찬가지로 질병의 이환기간이 길수록 측정량이 증가되며, TGF-β2에 비해 평균 100배정도 높게 검출되는 인자이다.<sup>8,9,15,60)</sup>

IL-8은 lipopolysaccharide(LPS)나 IL-1, TNF-α와 같은 염증성 cytokine에 의해 자극받은 neutrophils 뿐만 아니라, endothelial cells, fibroblast, hepatocytes, monocyte를 포함한 여러 세포에서 생성된다. 또한 염증반응 과정에서 중요한 역할을 하고, angiogenesis와 hematopoiesis와 같은 다른 생물학적 기능에도 관여하며, 류마티스 관절염, 건선, 천식, 궤장염, 급성 호흡 곤란 증상과 패혈증 등의 발병에도 중요한 역할을 한다. 특히 혈장과 염증성 체액에서 IL-8의 수준은 병리학적인 심각성과 직접적으로 관련되어 있다고 알려져 있다.<sup>61-69)</sup>

본 연구의 결과에서는 加味荊芥蓮翹湯을 투여한 후에 IL-8의 수준이 항생제 그룹에 비해 현저하게 감소되어 있는 것을 알 수 있었다( $p < 0.05$ ). 이는 加味荊芥蓮翹湯이 염증반응과 관련된 중이내 IL-8의 수준을 조절함으로써 중이염을 치료한다는 것을 시사한다.

TGF-β1은 다양한 염증반응, 간질환, 섬유증 및 증식질환, 혈관 생성에 관여한다고 알려져 있으며, 중이염과 같은 알레르기 반응의 발생에 중요한 역할을 한다. 천식을 앓고 있는 환자의 기도에서 TGF-β1의 수준이 증가된 것은 염증반응으로 손상된 조직을 회복시키기 위한 tissue repairing 기능의 하나로 해석하고 있다. 그리고 T세포, B세포, 면역 글로블린 E 생산, 비만세포 증식을 억제하는 작용이

있으며, 염증반응에 필수적인 eosinophils의 세포고사(apoptosis)를 유도하는 기능을 한다고 알려져 있는데, 삼출성 중이염의 치료에 TGF-β1이 관여할 것으로 추정할 수 있다.<sup>70-72)</sup>

본 연구의 결과에서는 加味荊芥蓮翹湯을 투여한 후에 TGF-β1이 항생제 그룹에 비해 약간 감소되었으나 유의성있는 결과를 얻지는 못하였다. 그러나 加味荊芥蓮翹湯을 투여한 후 중이염의 임상적 증상이 현저히 소실된 것으로 보아 TGF-β1이 중이염에 있어서 조직 수복 기능을 수행하는 것으로 추측되며 이에 관해 상세한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## V. 結 論

재발성 삼출성 중이염을 앓고 있는患儿중 항생제를 투여한 군과 加味荊芥蓮翹湯을 투여한 군의 귀로부터 삼출액을 분리하여 IL-8과 TGF-β1을 ELISA법을 통하여 정량하고 분석한 결과 다음과 같이 나타났다.

1. IL-8의 數値는 韓藥 投與群이 抗生劑 投與群보다 有意性있게 낮았다.
2. TGF-β1의 數値는 韓藥 投與群이 抗生劑 投與群보다 약간 낮았다.

이것은 加味荊芥蓮翹湯이 중이염을 치료하는 데 있어서 세포활성물질의 생성을

조절함으로써 치료 효과를 발휘한다는 것을 시사하는 것이며, 향후 중이삼출액 내의 다른 세포활성화물질의 생성 기전 및 효과에 대해 더 많은 연구가 필요하리라 사료된다.

### 參 考 文 獻

1. 박찬일, 유문식. 일군의 취학전 아동에서 Tympanometry에 의한 선별검사. 이비인후과학 서울심포지움. 1995;5:1-13.
2. 백만기. 최신이비인후과학. 서울:일조각. 1993:88-90.
3. Bluestone CD. Pediatric Otolaryngology. WB Sanders Company(1). 1990:321-490.
4. 이경철. 대구 서구지역 어린이집 아동들의 삼출성 중이염의 유병율. 계명대학교 대학원. 1995.
5. Takahashi S. Incidence and clinical features of otitis media with effusion in children aged three to five years. J otalaryngol. 1989;92:1636.
6. 국제한의학학생회. 東洋醫學叢書(VIII) 耳科. 서울:일중사. 1990:18-21.
7. 박은경. 荊芥蓮翹湯과 加味荊芥蓮翹湯이 消炎·鎮痛 및 抗알레르기에 미치는 影響. 대한한방소아과학회지. 1997; 11(1): 249-273.
8. Skotnicka B, Hassmann E. Cytokines in children with otitis media with effusion. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2000;257(6):323-326.
9. Hotomi M, Samukawa T, Yumanaka N. Interleukin-8 in otitis media with effusion. Acta Otolaryngol. 1994;114 (4):406-409.
10. Johnson IJ, Brooks T, Hutton DA, Birchall JP, Pearson JP. Compositional differences between bilateral middle ear effusions in otitis media with effusion:evidence for a different etiology. Laryngoscope. 1997;107(5); 684-689.
11. Johnson MD, Fitzgerald JE, Leonard G, Burleson JA, Kreutzer DL. Cytokines in experimental otitis media effusion. Laryngoscope. 1994;104:191- 196.
12. Maxwell KS, Leonard G, Kreutzer DL. Cytokine expression in otitis media with effusion. Tumor necrosis factor soluble receptor. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1997; 123(9):984-988.
13. Yellon RF, Leonard G, Marucha P, Sidman J, Camperter R, Burleson J, Carlson J, Kreutzer D. Demonstration of interleukin-6 in middle ear effusion. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1994;118:745-748.
14. Yellon RF, Doyle WJ, Whiteside TL, Diven WF, March AR, Fireman P. Cytokines, immunoglobulins and bacterial pathogens in middle ear effusion. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1995;121:865-869.
15. Cooter MS, Eisma RJ, Burleson JA, Leonard G, Lafreniere D, KreutzerDL. Transforming growth factor-beta



- expression in otitis media with effusion. *Laryngoscope*. 1998;108(7):1066-1070.
16. 윤석근, 은선진. 삼출성 중이염의 임상적 원인 질환. *대한이비인후과학회지*. 1990;33(1):41.
  17. 원색최신의료대백과사전. 16권. 서울:신태양사. 1999:119~144.
  20. Kenna MA. The problem of resistant pneumococcus. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;3:374.
  21. Dagan R, Leibovitz E, Cheletz G, Leiberman A, Porat N. Antibiotic treatment in acute Otitis Media promotes superinfection with resistant *Streptococcus pneumoniae* carried before initiation of treatment. *J Infect Dis*. 2001;183(6):880-886.
  22. 袁德玲. 中西醫結合治療 急性 分泌性 中耳炎 86例 療效觀察. *天津中醫*. 1996;13:8.
  23. 廖月紅. 淺談辨證與辨病相結合治療小兒非化膿性中耳炎. *新中醫*. 1996;28:55.
  24. 王旭輝. 複方黃連治療中耳炎100例. *四川中醫*. 1997;15:49.
  25. 이은미, 박은정. 小兒 再發性 滲出性 中耳炎에 加味荊芥蓮翹湯이 中耳滲出液 內 細胞活性物質에 미치는 影響. *대한한방소아과학회지*. 1999;7(2):149-170.
  26. 이운심. 소아 再發性 滲出性 中耳炎에 加味荊芥蓮翹湯이 中耳腔 滲出液 內 Immunoglobulin-G 亞型에 미치는 影響. *원광대학교 대학원*. 2000.
  27. 王清任. *醫林改錯*. 北京:人民衛生出版社. 1983:69.
  28. 吳謙. *醫宗金鑑*. 北京:人民衛生出版社. 1982:1893.
  29. 何東傑. *中醫耳鼻喉科學*. 臺北:正中書局. 1984:78-132.
  30. 채병윤. *한방안이비인후과학*. 서울:집문당. 1982:163-166, 191-192.
  31. 王琦 外. *黃帝內經素問今釋*. 서울:성보사. 1983:27, 435.
  32. 신천호. *五官外科學*. 서울:정보사. 1992:194.
  33. 巢元方. *諸病源候論*. 北京:人民衛生出版社. 1983:803.
  34. 陳實功. *外科正宗*. 北京:人民衛生出版社. 1983:257-258.
  35. 蘇誠燦, 沈紹功. *中醫痛症大成*. 福建省:福建科學技術出版社. 1993:52-62.
  36. 표천근. 膿耳症과 荊芥蓮翹湯에 關한 文獻的 考察. *경산대학교 제한동의학술원* 1975;2:55-56.
  37. 朱震亨. *丹溪心法*. 北京:人民衛生出版社. 1987:1963-1965.
  38. 이정태. *태한의학전집(2)*. 서울:제일문화사. 1989:1708-1709.
  39. 강명길. *濟中新編*. 서울:행림출판사. 1971:123.
  40. 김정제. *診療要鑑*. 서울:동양의학연구원. 1983:267.
  41. 박병근. *한방임상40년*. 서울:대광출판사. 1985:371-372.
  42. 조세형. *동의새임상처방집*. 서울:고려서점. 1971:186.
  43. 주명신. *醫門寶鑑*. 서울:행림서원. 1975:203.
  44. 허준. *東醫寶鑑*. 서울:남산당. 1976:236.
  45. 홍남두, 정만화. *한방제제해설집*. 서울:경희의료원 한방병원(2). 1985:241.
  46. 황도연. *方藥合編*. 서울:행림출판사. 1986:

- 96, 99, 117, 128, 130, 142, 172.
47. 王伯岳, 江育仁. 中醫兒科學. 북경:인민 위생출판사. 1984:645-646, 684-685.
  48. 허홍원, 허조신. 도해상용한방방제. 화안출판사. 1980:507-508.
  49. 문태용, 박인용. 실험적 중이삼출액의 세포학적 고찰. 대한이비인후과학회지. 1982;25:616.
  50. 함태영, 노수학, 김재기. 장액성 및 점액성 중이염에 대한 임상 및 세포학적 관찰. 대한이비인후과학회지. 1980;23:1.
  51. Juhn SK, Huff JS, Paparella MM. Biochemical analysis of middle ear effusions. *Ann Otol.* 1973;82:196.
  52. Lupovich P. Middle ear effusions; Primary viscometric, histologic and biochemical studies. *Ann Otol.* 1971;80:342.
  53. Calseyde PV. The protein pattern of middle ear effusions in serous otitis media behind an intact drum. *Acta Otol.* 1971;71:153.
  54. Mogi G, Honjo S. Middle ear effusions; Analysis of protein components. *Ann Otol.* 1972;81:99.
  55. Palva T. Protein and cellular pattern of ear secretions. *Ann Otol.* 1976; 85:103.
  56. Ishikawa T, Bernstein J, Reisman RE, Arbesman CE. Secretory otitis media: immunologic studies of middle ear secretions. *J Allergy Clin Immunol.* 1972;50(6):319-325.
  57. Hussl B, Lim D. Experimental middle ear effusions: an immuno-fluorescent study. *Annals of Otolology, Rhinology & Laryngology.* 1974; 83(3):332-342.
  58. Lewis DM, Schram JL, Lim DJ, Birck HG, Gleich G. Immunoglobulin E in chronic middleear effusions: comparison of RIST, PRIST, and RIA techniques. *Annals of Otolology, Rhinology & Laryngology.* 1978;87(2 Pt 1):197-201.
  60. 박재영, 문인희, 전병훈. 중이 저류액에서 cytokine mRNA 발현에 관한 연구. 대한이비인후과학회지. 1997;40(5): 749-758.
  61. Atta-ur-Rahman, Harvey K, Siddiqui RA. Interleukin-8: An autocrine inflammatory mediator. *Current Pharmaceutical Design.* 1999;5(4): 241-253.
  62. Villarete LH, Remick DG. Nitric oxide regulation of interleukin-8 gene expression. *Shock.* 1997;7:29-35.
  63. Volk T, Hensel M, Mading K, Egerer K, Kox WJ. Intracellular Ca<sup>2+</sup> dependence of nitric oxide mediated enhancement of interleukin-8 secretion in human endothelial cells. *FEBS Lett.* 1997:169-72.
  64. Filep JG, Beauchamp M, Baron C, Paquette Y. Peroxynitrite mediates IL-8 gene expression and production in lipopolysaccharide-stimulated human whole blood. *J Immunol.* 1998;161: 5656-5662.
  65. Koch AE, Polverini PJ, Kunkel SL, Harlow LA, DiPietro LA, Elnor VM, et al. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis.

- Science. 1992;258:1798- 1801.
66. Cacalano G, Lee J, Kikly K, Ryan AM, Pitts-Meek S, Hultgren B. Neutrophil and B cell expansion in mice that lack the murine IL-8 receptor homolog. *Science*. 1994;265:682-684.
67. Strieter RM, Koch AE, Antony VB, Fick Jr. RB, Standiford TJ, Kunkel SL. The immunopathology of chemotactic cytokines, the role of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1. *J Lab Clin Med*. 1994;123:183-197.
68. Marie C, Losser MR, Fitting C, Kermarrec N, Payen D, Cavaillon JM. Cytokines and soluble cytokine receptors in pleural effusions from septic and nonseptic patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1515-1522.
69. Marty C, Misset B, Tamion F, Fitting C, Carlet J, Cavaillon JM. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med*. 1994;22:673-679.
70. Xin SJ, Zhao JM, Wang LJ, Wang SS. Study on relationship between the apoptosis of hepatocytes and liver fibrosis of chronic viral hepatitis. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2000;14(1):31-33.
71. Rosendahl A, Checchin D, Fehniger TE, Dijke P, Heldin CH, Sideras P. Activation of the TGF-beta/ activin-Smad2 pathway during allergic airway inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;25(1):60-68.
72. Atsuhito N. Is TGF-β1 the key to z suppression of human asthma. *Trends Immunol*. 2001;22(3):115-118.