

## 金水六君煎이 ovalbumin으로誘發된 mice의 喘息에 미치는影響

김춘석, 최해운, 김종대

경산대학교 한의과대학 폐계내과학교실

### Effects of *Kumsooyukkun-jeon* on Asthma Induced by Ovalbumin in Mice

Chun-Suck Kim, Hae-Yun Choi, Jong-Dae Kim

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

**Objectives :** To study the effects of *Kumsooyukkun-jeon* on asthma.

**Methods :** Asthma was induced to Balb/c mice with ovalbumin using the method of Hatfield et al. We measured the histological profiles of lung and trachea, numbers of cellular compartments in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF), numbers and morphology of the mast cells in the trachea, numbers of mucous-secretory cells 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.

**Results :**

1. Hypertrophy of mucous membrane of trachea and bronchus and bronchioles in the lung, peritracheal, peribronchus and peribronchiolar inflammatory cell infiltration, and mucoid exudate deposition the lumen were observed in control groups but these phenomena were recovered in the *Kumsooyukkun-jeon* groups.
2. Cellular compartments including neutrophil and eosinophil were increased in the BALF of control groups but these phenomena were recovered in the *Kumsooyukkun-jeon* groups.
3. Degranulation and decrease of the numbers of mast cells were detected in the trachea of control groups. However, these phenomena were recovered in the *Kumsooyukkun-jeon* groups.
4. Shedding, decrease of cilia cell and increase of mucous-secretory cells in the surface of the trachea were measured in control groups but these phenomena were recovered in the *Kumsooyukkun-jeon* groups.

**Conclusions :** It is considered that *Kumsooyukkun-jeon* has somewhat favorable effects on asthma. (*J Korean Oriental Med* 2002;23(3):104-118)

**Key Words:** *Kumsooyukkun-jeon* (*jinsuilijun-jian* in Chinese), Asthma, ovalbumin, Broncho-alveolar lavage fluid (BALF).

### 서론

기관지천식은 기관 및 기관지가 여러 자극에 대한 민감한 상태에서 기도계의 광범위한 협착에 의해 환기장애를 일으키고 따라서 호흡곤란을 일으키게 되는 것으로 발작적인 호흡곤란, 천명, 기침, 나음(rale) 등의 증상을 나타내며, 기도의 과민성 및 염증성 반

· 접수 : 2002년 6월 3일 · 채택 : 2002년 6월 25일  
· 교신저자 : 김종대, 706-828 대구시 수성구 상동 165, 경산대학교 한의과대학 폐계내과학교실  
(Tel. 053) 770-2107, 011-820-9782, E-mail : omendoim@kyungsan.ac.kr

응을 보이는 질환이다. 발생 기전은 주로 기관지 평활근의 수축에 의하며, 기관지 점막의 부종과 증창에 의해서도 발생한다<sup>4)</sup>.

한의학적으로 천식은 呼吸促急과 喘鳴有聲이 특징적인 증상으로 哮喘<sup>5)</sup>의 범주로 간주할 수 있으며, 《諸病源候論》<sup>6)</sup>에 “呷嗽”라고 처음 기술된 이후 많은 의서에서 언급되고 있다<sup>2,7-8)</sup>.

金水六君煎은 肺腎虛寒의 虛證에 주로 사용하는 처방으로 1642년경 張의 《景岳全書》<sup>9)</sup>에 최초로 기록된 처방으로서 熟地黃, 當歸, 半夏, 白茯苓, 陳皮, 甘草, 生薑으로 구성되어 있으며, 痰盛氣滯·胸脇不快者는 白芥子를 가한다고 하였다.

천식에 관한 한의학적 연구 보고가 다수 있으나, 조직학적 실험 연구로는 麥門冬湯<sup>10)</sup>과 定喘湯<sup>11)</sup>이 기도 점막내의 호산구 침윤 감소에 직접 작용하는 효과가 있다는 보고가 있고, 金水六君煎에 관한 실험적 연구로는 李<sup>12)</sup>와 李·朴<sup>13)</sup>이 SO<sub>2</sub>로 유발된 호흡기 손상에 치료 및 예방의 효능이 있음을 이화학적인 측면과 조직학적인 측면에서 보고하였다. 그러나 金水六君煎의 경구투여가 실험적 천식에 미치는 조직학적 및 미세구조적 연구는 없는 실정이다.

이에 저자는 金水六君煎의 알레르기성 천식에 대한 효과를 투여 기간에 따른 기관 내강(lumen)의 직경 변화, 폐의 무게 및 육안적인 변화, 기관 및 폐의 조직학적 변화, 천식시 기관폐포세정액(bronchoalveolar lavage fluid; BALF)내에 존재하는 염증세포의 수적 변화, 기관에 존재하는 비만세포의 수적 형태적 변화, 기관지 점막에 존재하는 점액생산세포의 수적 변화 및 주사전자현미경에 의한 기관의 표면 미세구조의 변화 및 섬모세포와 점액생산세포의 수적 변화를 관찰하였던 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

#### 1) 약재

본 실험에 사용된 약재는 경산대학교 부속대구한

방병원에서 구입 정선하여 사용하였고, 처방은 《方藥合編》<sup>14)</sup>에 따랐으며 1첩의 내용과 분량은 Table 1과 같다.

Table 1. The Composition of Kumsooyukkun-jeon

藥物名	生藥名	用量(g)
熟地黃	<i>Rehmanniae Radix Preparat</i>	20.00
當歸	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	4.00
半夏	<i>Pinelliae Rhizoma</i>	4.00
白茯苓	<i>Poria</i>	4.00
陳皮	<i>Citri Pericarpium</i>	6.00
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	4.00
白芥子	<i>Semen Sinapis</i>	3.00
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>	6.00
總量		51.00

### 2) 동물

실험 동물은 Balb/c mouse(Charles River, Japan)를 이용하였으며, 각 군 당 10마리씩 총 90마리를 이용하였다. 실험 동물은 10마리씩 분리하여 polycarbonate cage에 수용하고, 온도 20-25℃ 및 습도 30-35%로 조절된 무균시설에서 사육하였으며, 명암 주기는 12 : 12시간으로 조절하였다. 사료 및 음수는 자유롭게 섭취할 수 있도록 공급하나, 조직 표본 채취 시에는 12시간 이상 절식시켰다.

### 3) 경구주입기

Rat용 철제 경구주입기(직경 1.5×70mm, 명진사, 서울)를 70% ethanol에 12시간 침적하여 멸균한 후 사용하였다.

## 2. 방법

### 1) 검액의 조제 및 투여

#### (1) 검액의 조제

金水六君煎 5첩 분량 255.00g를 취하여 정제수 2000ml로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary evaporator로 감압 농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 동결건조하여 1첩당 11.37g의 추출물을 얻어 실험에 사용하였다.

#### (2) 검액의 투여

검액의 투여량은 사람 체중 비례량의 10배인

3.79g/kg을 1회 투여량으로 하여, 경구주입기를 이용하여 투여하였다. 검액투여군은 천식유발 2시간 후 약물을 최초로 투여하였으며 매일 1회씩 7일간 투여하였고, 대조군 및 정상군은 동량의 생리식염수를 동일한 방법으로 투여하였다.

### 2) 실험군의 구성

정상군, 대조군 및 金水六君煎 투여군으로 대별하며, 다시 각 군은 투여 3, 5 및 7일군으로 세분하여 총 9군으로 구분하였다. 각 군당 Balb/c mouse를 10마리씩 사용하였다.

### 3) 천식의 유발

#### (1) 감작유발

Hatfield 등<sup>15)</sup>의 방법에 준하여 감작을 유발시켰다. 즉, 10 $\mu$ g의 ovalbumin (Sigma, St. Louis)과 9mg의 aluminium hydroxide(Sigma, St. Louis)를 200 $\mu$ l의 생리식염수에 녹인 후 실험 동물의 복강내에 주사하였으며, 5ml/kg으로 투여하였다. 정상군은 생리식염수를 동일한 방법으로 동량 주사하였다.

#### (2) 천식의 유발

Hatfield 등<sup>15)</sup>의 방법에 따라 감작후 7, 10 및 14일에 1.5% ovalbumin 50 $\mu$ l를 감작된 쥐의 왼쪽 비강에 투여하여 천식을 유발하였다. 정상군은 동일 방법으로 동량의 생리식염수를 투여하였다.

### 4) 조직의 채취 및 조직 표본의 제작

#### (1) 조직 채취 시기

검액 투여후 3, 5 및 7일에 각각 정상군, 대조군 및 약물투여군의 실험 동물을 xylazine hydrochloride 2.5 mg/kg을 복강 주사하여 진정시키고 Ketamine hydrochloride 60mg/kg을 투여하여 마취한 후, 흉강을 열어 폐를 노출시켰으며, 경부에 존재하는 근육 역시 절개하여 기관을 노출시켰다. 이후 기관과 폐의 소편을 절취하여 Bouin액에 24시간 이상 고정하였다.

#### (2) 조직 표본의 제작

기관과 폐를 24시간 이상 고정하고, 고정된 조직은 ethanol 탈수를 거쳐 paraffin에 포매하였으며, 이후 3-

4 $\mu$ m의 연속 절편을 제작하였다.

### 5) 관찰 및 검사 항목

#### (1) 기관폐포세정액(bronchoalveolar lavage fluid; BALF)의 세포학적 관찰

천식 유발후 3, 5 및 7일에 기관과 폐포내에 존재하는 분비물의 세포학적 구성을 관찰하기 위해 Dunn 등<sup>16)</sup>의 방법을 이용하였다. 실험동물을 xylazine hydrochloride 2.5mg/kg을 복강 주사하여 진정시키고 Ketamine hydrochloride 60mg/kg을 투여하여 마취한 후 경부와 흉부를 열어 경정맥에서 방혈한 후 기관에 삽관하고 2번에 걸쳐 Phosphate buffered saline 용액 3ml을 주입하여, 30초간 흉부를 마사지한 후 폐로부터 세포 부유액을 얻어냈다. 얻어진 세포 부유액을 3000rpm으로 30분간 원심분리한 후 Hank's minium essential medium에 재부유한 다음 세포를 slide glass 위에 도말하고 Giemsa 염색한 후, 도말 조직에서 10부위를 선정하여 1mm<sup>2</sup> 당 존재하는 세포의 수를 계산하여 평균 $\pm$ 표준편차로 산출하고 모든 수치는 Student's t-test로 유의성을 검정하였다.

#### (2) 조직 표본의 관찰

##### ① 기관 및 폐의 조직상

Hematoxylin & Eosin 염색을 실시하여 일반적인 조직상을 관찰하였다.

##### ② 기관내 비만세포의 형태적 및 수적 변화

Humason<sup>17)</sup>의 standard toluidine blue(1% solution in isopropranol)법을 이용하여 기관 병변내의 비만세포를 관찰한다. 병변내에 존재하는 비만세포의 수는 기관에서 10부위를 선정하여 1mm<sup>2</sup> 당 계산하여 평균 $\pm$ 표준편차로 계산하고 모든 수치는 Student's t-test로 유의성을 검정하였다.

##### ③ 기관지 점막에서 점액생산세포의 수적 변화

정상군, 대조군 및 약물투여군의 Hematoxylin & Eosin 폐 염색 표본에서 1mm<sup>2</sup>당 존재하는 배상세포의 수를 무작위로 10부위를 선정하여 계산한 후 평균 $\pm$ 표준편차로 계산하고 모든 수치는 Student's t-test로 유의성을 검정하였다.

(3) 주사전자현미경적 관찰

정상군, 대조군 및 약물투여군에서 기관의 조직편을 절취하여 Kanovsky액(2.5% glutaraldehyde, 2% paraformaldehyde in cacodylate buffer)에 4℃에서 24시간 이상 고정하고, 고정된 조직 절편은 phosphate buffered saline(PBS, 0.01M, pH 7.4)으로 30분간 3회 세척한 후 osmium으로 75분 이상 고정한 다음 PBS로 30분간 3회 세척하고, ethanol 계열 탈수를 거쳐 탈수된 조직편은 CDP030 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 표면처리하여 XL20 D808 주사전자현미경(Philips, Netherland)으로 가속전압 10kV하에서 관찰하였다.

① 기관 표면내 섬모세포의 수적 변화

정상군, 대조군 및 약물투여군의 기관 전자현미경 사진에서 1mm<sup>2</sup>당 존재하는 섬모세포의 수를 무작위로 10부위를 선정하여 계산한 후 평균±표준편차로 계산하고 모든 수치는 Student's t-test로 유의성을 검증하였다.

② 기관 표면내 점액생산세포의 수적 변화

정상군, 대조군 및 약물투여군의 기관 전자현미경 사진에서 1mm<sup>2</sup>당 존재하는 점액생산의 수를 무작위로 10부위를 선정하여 계산한 후 평균±표준편차로 계산하고 모든 수치는 Student's t-test로 유의성을 검증하였다.

결 과

1. 천식 유발 후 金水六君煎의 경구투여가 기관에 미치는 조직 병리학적 영향

1) 기관폐포세정액의 세포학적 관찰

정상군에서는 소수의 상피성 세포(epitheloid cell)들만 관찰된 반면 대조군에서는 실험 기간 전부에 걸쳐 상피성 세포 외에 다수의 과립구성 백혈구(granulocyte), 림프구성 백혈구(lymphoid cell) 및 다량의 섬유소성 성분(fibrinoid components)들이 관찰되었다. 金水六君煎 투여군에서는 투여 3일군에서만 다수의 과립구성 백혈구들과 상피세포가 관찰되었고, 투여 5 및 7일군에서는 소수의 상피성 세포와 과립구성 백혈구들이 관찰되었으며, 대조군에 비하여 현저히 감소된 것으로 관찰되었다. 그러나 투여 3일군과 5일군에서는 대조군과 유사하게 다량의 섬유소성 성분이 관찰되었다.

과립구성 백혈구의 수적 변화는 정상군에서는 3, 5 및 7일에 전혀 관찰되지 않은 반면 대조군에서는 급격히 증가됨을 관찰하였고 3일군에 비하여 5일군에 증가되는 양상을 나타내었으나 그 이후에는 감소되었다. 그러나 金水六君煎 투여군에서는 대조군에 비하여 현저히 감소됨을 관찰하였다(Table 2).

상피성 세포의 수적 변화는 대조군에서는 정상군에 비하여 유의성있게(P<0.01) 증가됨을 관찰하였고 대조군에서는 과립구성 백혈구의 증감과 유사하게 나타났다. 그러나 金水六君煎투여군의 경우 투여 3일군에서는 대조군에 비하여 감소하였으나, 유의성이

Table 2. Changes of Numbers of Granulocytes in the Bronchoalveolar Lavage Fluid after Administration of Kumsooyukkun-jeon

	3 days*	5 days	7 days
Normal group	-	-	-
Control group	1143.28 ± 198.32 <sup>‡</sup>	1243.62 ± 172.28	1023.75 ± 172.28
Sample group	972.66 ± 151.38**	743.19 ± 103.64**	319.16 ± 97.74**

Normal group: Inhaled group with saline only;  
 Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin;  
 Sample group: Kumsooyukkun-jeon administrated group.  
 \* days after administration of Kumsooyukkun-jeon per os; <sup>‡</sup> not detected;  
 + mean±S.D./1mm<sup>2</sup> of 10 animals.  
 § P<0.05 compared with control group;  
 \*\* P<0.01 compared with control group.

인정되지 않은 반면, 투여 5일 및 7일군에서는 대조군에 비하여 유의성있는( $P < 0.05$ ) 감소가 인정되었다 (Fig. 1-3a-c, Table 3).

2) 기관 조직의 변화

정상군의 기관 조직에서는 내강에 점액성 분비물

의 존재가 관찰되지 않았으며, 점막 상피 역시 전형적인 거짓중층원주상피(pseudostratified columnar epithelium)가 관찰되었고 상피의 손상 역시 관찰되지 않았다. 상피직하의 결합조직에서는 소수의 섬유세포와 섬유아세포들만 관찰되었다(Fig. 4-6a).

대조군에서는 점막상피의 손상과 심한 비후 또는

**Table 3.** Changes of Numbers of Epithelioid Cells in the Bronchoalveolar Lavage Fluid after Administration of *Kumsooyukkun-jeon*

	3 days*	5 days	7 days
Normal group	5.50 ± 0.98*	6.25 ± 1.32	4.43 ± 0.62
Control group	12.35 ± 3.28 <sup>§</sup>	15.35 ± 4.48 <sup>§</sup>	11.27 ± 6.32 <sup>§</sup>
Sample group	11.25 ± 7.18	10.36 ± 2.44**	9.36 ± 2.27**

Normal group: Inhaled group with saline only;

Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin;

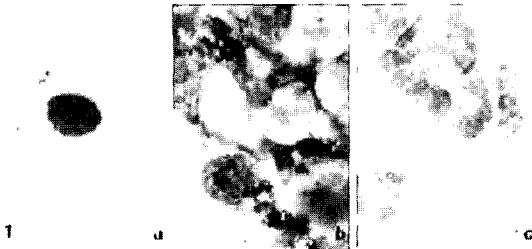
Sample group: *Kumsooyukkun-jeon* administrated group.

\* days after administration of *Kumsooyukkun-jeon* per os;

+ mean ± S.D./1mm<sup>2</sup> of 10 animals.

§  $P < 0.01$  compared with normal group;

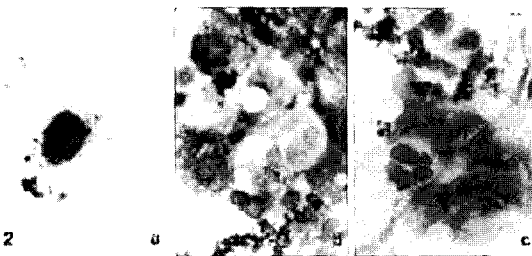
\*\*  $P < 0.05$  compared with control group.



**Fig. 1.** Smear histology of BALF cell of 3 days after administration of *Kumsooyukkun-jeon*.

a. Normal b. Control c. *Kumsooyukkun-jeon*-dosing group

a-c: Giemsa stain; × 1500



**Fig. 2.** Smear histology of BALF cell of 5 days after administration of *Kumsooyukkun-jeon*.

a. Normal b. Control c. *Kumsooyukkun-jeon*-dosing group

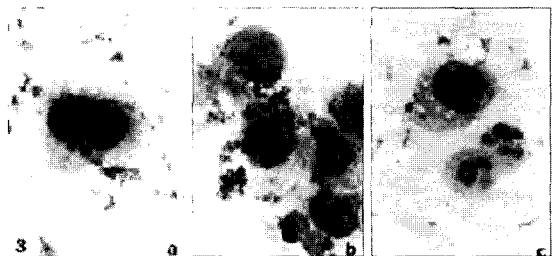
a-c: Giemsa stain; × 1500



**Fig. 3.** Smear histology of BALF cell of 7 days after administration of *Kumsooyukkun-jeon*.

a. Normal b. Control c. *Kumsooyukkun-jeon*-dosing group

a-c: Giemsa stain; × 1500



**Fig. 4.** Histological profiles of the trachea of 3 days after administration of *Kumsooyukkun-jeon*.

a. Normal b. Control c. *Kumsooyukkun-jeon*-dosing group

a-c: H-E stain; × 600

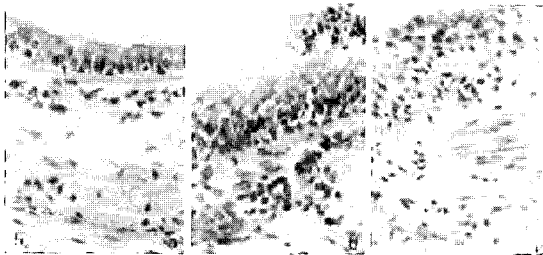
증생(hyperplasia)이 관찰되었으며, 특히 상피직하의 결합조직 부분에서는 섬유세포와 섬유아세포 이외 다량의 염증세포의 침윤이 전 실험 기간에 걸쳐 관찰되었고, 이들 염증세포는 다량의 호중구와 임파구성 세포로 구성되어 관찰되었으며, 소수의 호산구들 역시 관찰되었다(Fig. 4-6b).

金水六君煎 투여군에서는 투여 3일 및 5일군에서의 점막 비후 및 상피직하 결합조직에서 염증세포 침윤이 관찰되었으나, 투여 7일군에서는 상피직하 결합조직 부분에서 소수의 염증세포 침윤이 관찰된 이외에 정상군과 유사하게 관찰되었다(Fig. 4-6c). 또한 대조군에서 내강내에 다량의 점액성 분비물과 점막 상피의 심한 변성 탈락이 관찰되었으나, 金水六君煎 투여군에서는 투여 3일 및 5일군에서 소량의 점액성 분비물과 표면 상피의 변성, 탈락이 관찰된 이외에

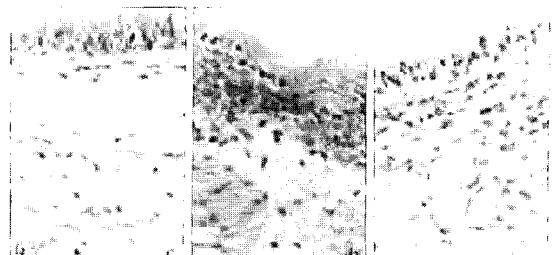
투여 7일군에서는 정상군과 유사하게 내강내에서 점액성 분비물이 거의 관찰되지 않았다(Fig. 4-6a-c).

### 3) 기관내 비만세포의 형태적 및 수적 변화

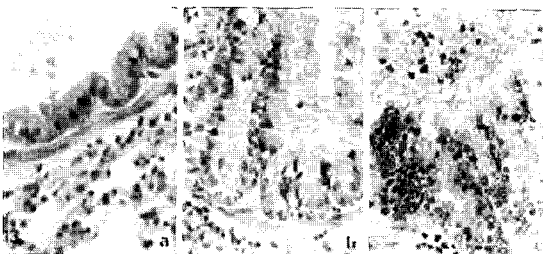
비만세포들은 정상군, 대조군 및 金水六君煎 투여군 모두에서 기관 전체에 걸쳐 산재되어 관찰되었으나, 대조군과 金水六君煎 투여군에서는 정상군과 달리 상피직하 결합조직에서 주로 관찰되었다(Fig. 7-9a-c). 또한 이들 세포들은 정상군에서는 치밀한 과립들이 세포질내에서 관찰되었으나, 대조군에서는 심한 탈과립 현상을 나타내었으며, 金水六君煎 투여군에서는 투여 3일 및 5일군에서만 약한 탈과립 현상이 관찰되었고, 투여 7일군에서는 정상군과 유사하게 치밀한 과립을 함유한 세포들이 주로 관찰되었으며, 약한 탈과립 현상을 나타내는 세포들은 소수 혼재되



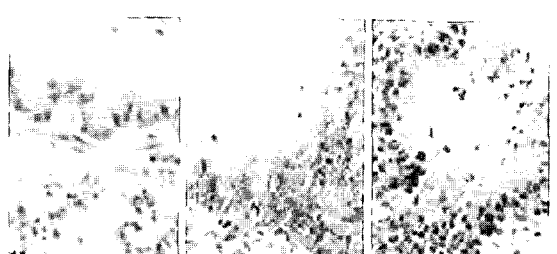
**Fig. 5.** Histological profiles of the trachea of 5 days after administration of *Kumsooyukkun-jeon*.  
a. Normal b. Control c. *Kumsooyukkun-jeon*-dosing group  
a-c: H-E stain;  $\times 600$



**Fig. 6.** Histological profiles of the trachea of 7 days after administration of *Kumsooyukkun-jeon*.  
a. Normal b. Control c. *Kumsooyukkun-jeon*-dosing group  
a-c: H-E stain;  $\times 600$



**Fig. 7.** Mast cells in the trachea of 3 days after administration of *Kumsooyukkun-jeon*.  
a. Normal b. Control c. *Kumsooyukkun-jeon*-dosing group  
a-c: Standard toluidine blue stain;  $\times 600$



**Fig. 8.** Mast cells in the trachea of 5 days after administration of *Kumsooyukkun-jeon*.  
a. Normal b. Control c. *Kumsooyukkun-jeon*-dosing group  
a-c: Standard toluidine blue stain;  $\times 600$

어 관찰되었다(Fig. 7-9a-c).

비만세포의 수적 변화는 대조군에서는 정상군에 비하여 유의성있게( $P<0.01$ ) 감소됨을 관찰하였고 실험기간에 따라 증가되었다. 한편 金水六君煎 투여군에서는 투여 3일의 경우 대조군에 비하여 유의성은 인정되지 않았으나 수치적으로 증가됨을 관찰하였고 투여 5일군에서는 대조군에 비하여 유의성있게( $P<0.05$ ) 증가됨을 관찰하였고 투여 7일군에는 대조군에 비하여 유의성있게( $P<0.01$ ) 증가됨을 관찰하여 정상군과 유사한 수치를 나타내었다(Table 4).

2. 천식 유발 후 金水六君煎의 경구투여가 폐에 미치는 조직 병리학적 영향

1) 폐의 조직학적 소견

대조군에서는 정상군에 비하여 심한 염증세포의 침윤이 기관지 및 세기관지에서 관찰되었으며, 폐포

주위에서도 심한 염증세포의 침윤이 관찰되었다. 또한 이들 기관지 또는 세기관지의 내강에는 점액성 물질과 변성, 탈락된 상피세포의 혼합물로 구성되어 있는 분비물이 다량 관찰되었고, 점막의 심한 비후가 관찰되었다. 한편 침윤된 염증세포들은 주로 호중구와 호산구 및 임파구로 구성되어 있었으며, 소수의 대식세포들 역시 관찰되었다(Fig. 10-12a-c).

金水六君煎 투여군에서는 투여 3일군의 경우 대조군과 유사하게 점막의 비후가 관찰되었으며, 기관지 주위 염증세포의 침윤 역시 대조군과 유사하게 관찰되었고, 투여 5일군에서도 다수의 염증세포들의 침윤이 기관지 주위에서 관찰되었으며, 점막의 비후 역시 관찰되었으나, 그 정도는 대조군에 비하여 현저히 감소되었고, 투여 7일군에서는 경미한 기관지 주위 염증세포의 침윤을 제외하고는 정상군과 유사하게 관찰되었다. 또한 기관지 및 세기관지의 내강에는 대조

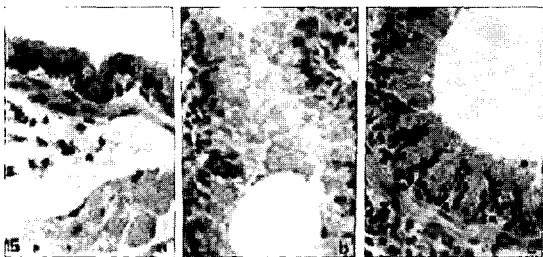


Fig. 9. Mast cells in the trachea of 7 days after administration of *Kumsooyukkun-jeon*.

a. Normal b. Control c. *Kumsooyukkun-jeon*-dosing group

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

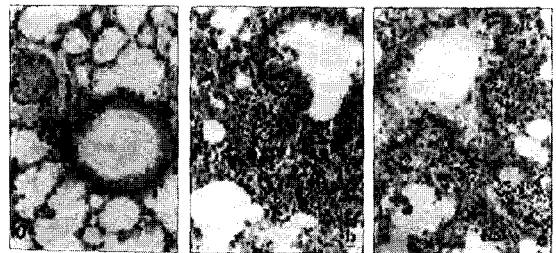


Fig. 10. Histological profiles of the lung of 3 days after administration of *Kumsooyukkun-jeon*.

a. Normal b. Control c. *Kumsooyukkun-jeon*-dosing group

a-c: H-E stain;  $\times 300$

Table 4. Numbers of Mast Cells in the Trachea after Administration of *Kumsooyukkun-jeon*

	3 days*	5 days	7 days
Normal group	7.13 $\pm$ 2.21+	6.69 $\pm$ 2.35	7.45 $\pm$ 3.17
Control group	1.25 $\pm$ 0.78§	2.15 $\pm$ 1.18§	3.67 $\pm$ 1.18§
Sample group	1.78 $\pm$ 1.13	4.17 $\pm$ 0.96**	6.38 $\pm$ 2.17***

Normal group: Inhaled group with saline only;

Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin;

Sample group: *Kumsooyukkun-jeon* administrated group.

\* days after administration of *Kumsooyukkun-jeon* per os;

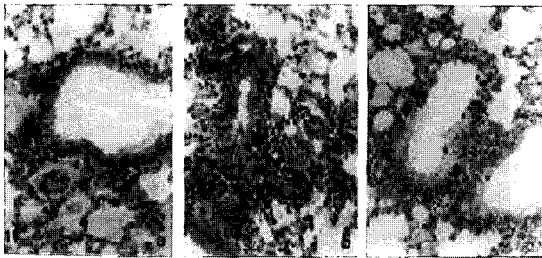
+ mean  $\pm$  S.D./1mm<sup>2</sup> of 10 animals.

§  $P<0.01$  compared with normal group;

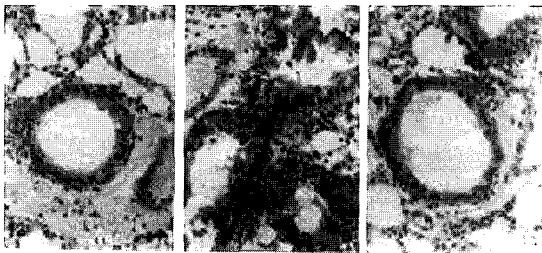
\*\* $P<0.05$  compared with control group;

\*\*\*  $P<0.01$  compared with control group.

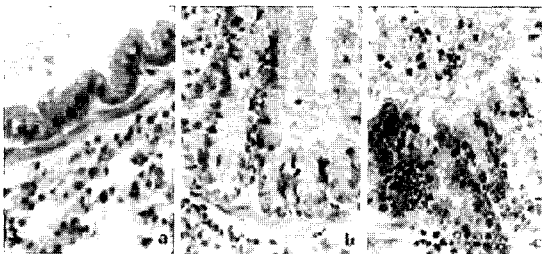
군과 유사하게 다량의 점액성 분비물이 관찰된 투여 3일군을 제외하고, 투여 5일 및 7일군에서는 정상군과 유사하게 분비물이 거의 관찰되지 않았다(Fig. 10-12a-c).



**Fig. 11.** Histological profiles of the lung of 5 days after administration of *Kumsooyukkun-jeon*.  
a. Normal b. Control c. *Kumsooyukkun-jeon*-dosing group  
a-c: H-E stain;  $\times 300$



**Fig. 12.** Histological profiles of the lung of 7 days after administration of *Kumsooyukkun-jeon*.  
a. Normal  
b. Control  
c. *Kumsooyukkun-jeon*-dosing group  
a-c: H-E stain;  $\times 300$



**Fig. 13.** Histological profiles of the bronchus of 3 days after administration of *Kumsooyukkun-jeon*.  
a. Normal b. Control c. *Kumsooyukkun-jeon*-dosing group  
a-c: H-E stain;  $\times 600$

## 2) 기관지 점막의 형태적 변화 및 점액생산세포의 수적 변화

대조군의 기관지 점막에서는 정상군과 달리 실험 전 기간에 걸쳐 심한 비후가 관찰되었으며, 상피내 염증세포의 침윤조건 역시 인정되었고, 표면 상피세포의 변성 및 탈락이 관찰되었다. 金水六君煎 투여군에서도 전 실험군에서 표면 상피세포의 변성 및 탈락이 관찰되었으나, 그 정도는 대조군에 비하여 훨씬 감소되어 관찰되었다(Fig. 13-15a-c).

한편 대조군의 점막에서는 심한 점액생산세포(배상세포)의 증생이 관찰되었고, 이들 세포들은 분비되지 않은 점액성 과립을 다량 함유하고 있었으며, 일부는 세포 전체가 분비되는 전분비샘(holocrine)의 형태를 나타내기도 하였다. 金水六君煎 투여군에서도 전 실험군에서 상피점막의 배상세포 증생이 인정되었으나, 그 정도는 투여 3일군에서 대조군과 유사하게 관찰된 이후 5일 및 7일군에서는 현저히 감소되었고, 점막 상피내 염증세포의 침윤 역시 3일과 5일 투여군에서 대조군과 유사하게 관찰되었으나, 투여 7일군에서는 대조군에 비하여 현저히 감소되어 소수의 염증세포만이 관찰되었다(Fig. 13-15a-c).

이들 점막에서 점액생산세포인 배상세포의 수적 분포는 대조군에서는 정상군에 비하여 유의성있게 ( $P<0.01$ ) 증가됨을 관찰하였고 실험 기간에 따라 증가되었다. 金水六君煎 투여군에서도 투여 3일군에서는  $528.97 \pm 96.34$ 개/ $1\text{mm}^2$ 로 관찰되어 대조군과 유사하게 관찰되었다. 그러나 투여 5일군에서는 대조군에 비하여 유의성있게 ( $P<0.05$ ) 감소됨을 관찰하였고, 투여 7일군에서는 대조군에 비하여 더욱 현저히 ( $P<0.01$ ) 감소됨을 관찰하였다(Table 5).

## 3. 천식 유발 후 金水六君煎의 경구투여가 기관에 미치는 전자현미경적 영향

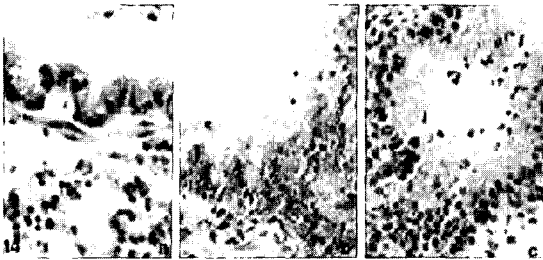
대조군에서는 정상군과 달리 심한 섬모세포의 위축과 점액생산의 증생이 관찰되었으며, 심한 표면 점막의 파괴가 관찰되었다. 또한 점액세포의 점액생성이 매우 증폭되어 관찰되었다. 金水六君煎 투여군의 경우 투여 3일 및 5일군에서는 표면 점막의 파괴, 섬



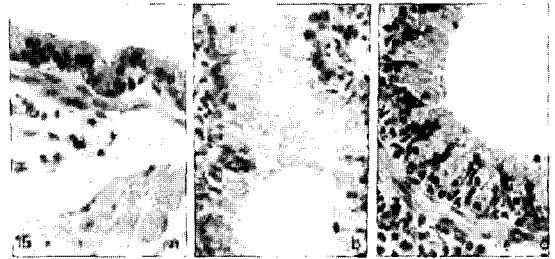
**Table 5.** Changes of Numbers of Goblet Cells in the Bronchus of the Lung after Administration of *Kumsooyukkun-jeon*

	3 days*	5 days	7 days
Normal group	31.78 ± 11.25 <sup>†</sup>	28.38 ± 9.18	30.09 ± 10.15
Control group	438.16 ± 98.36 <sup>‡</sup>	477.28 ± 75.35 <sup>‡</sup>	486.95 ± 79.25 <sup>‡</sup>
Sample group	528.97 ± 96.34	341.15 ± 63.19**	244.35 ± 78.84***

Normal group: Inhaled group with saline only;  
 Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin;  
 Sample group: *Kumsooyukkun-jeon* administrated group.  
 \* days after administration of *Kumsooyukkun-jeon* per os;  
 † mean ± S.D./1mm<sup>2</sup> of 10 animals.  
 ‡ P<0.01 compared with normal group;  
 \*\* P<0.05 compared with control group;  
 \*\*\* P<0.01 compared with control group.



**Fig. 14.** Histological profiles of the bronchus of 5 days after administration of *Kumsooyukkun-jeon*.  
 a. Normal b. Control c. *Kumsooyukkun-jeon*-dosing group  
 a-c: H-E stain; × 600

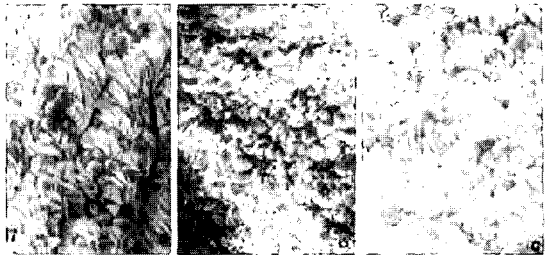


**Fig. 15.** Histological profiles of the bronchus of 7 days after administration of *Kumsooyukkun-jeon*.  
 a. Normal b. Control c. *Kumsooyukkun-jeon*-dosing group  
 a-c: H-E stain; × 600

모세포의 위축 및 점액생산세포의 분비 증가가 관찰되었으나, 대조군에 비하여서는 그 정도가 매우 경감되어 관찰되었고, 투여 7일군에서는 점액생산세포의 점액분비가 증가되었을 뿐 정상군과 유사하게 관찰되었다(Fig. 16-18a-c).

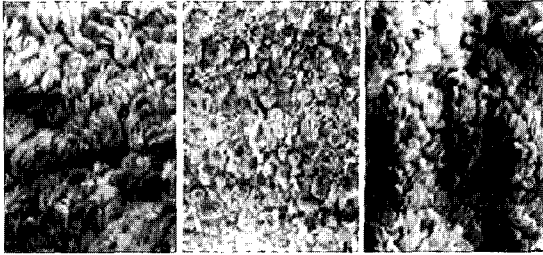


**Fig. 16.** Scanning electron microscopic profiles of the trachea of 3 days after administration of *Kumsooyukkun-jeon*.  
 a. Normal b. Control c. *Kumsooyukkun-jeon*-dosing group  
 a-c: Osmium-post fixation; × 648



**Fig. 17.** Scanning electron microscopic profiles of the trachea of 5 days after administration of *Kumsooyukkun-jeon*.  
 a. Normal b. Control c. *Kumsooyukkun-jeon*-dosing group  
 a-c: Osmium-post fixation; × 648

1) 기관 표면내 섬모세포의 수적 변화  
 기관 표면내의 섬모세포의 수적 변화는 대조군에서 정상군에 비하여 유의성있게(P<0.01) 감소됨을 관찰하였다. 金水六君煎 투여군에서는 투여 3일군의 경



**Fig. 18.** Scanning electron microscopic profiles of the trachea of 7 days after administration of *Kumsooyukkun-jeon*.  
 a. Normal b. Control c. *Kumsooyukkun-jeon*-dosing group  
 a-c: Osmium-post fixation;  $\times 648$

우 대조군에 비하여 유의성있게( $P<0.05$ ) 증가됨을 관찰하였고, 투여 5 및 7일에는 대조군에 비하여 유의성있게( $P<0.01$ ) 증가됨을 관찰하였다(Table 6).

2) 기관 표면내 점액생산세포의 수적 변화

기관 표면내의 점액생산세포의 수적 변화는 대조군에서는 정상군에 비하여 유의성있게( $P<0.01$ ) 증가

됨을 관찰하였다. 金水六君煎 투여군에서는 대조군에 비하여 유의성있게( $P<0.01, 0.05$ ) 감소됨을 관찰하였다(Table 7).

고 찰

한의학적으로 천식은 呼吸促急하고 喘鳴有聲한 특징적인 증상으로 哮喘證<sup>9)</sup>의 범주로 간주할 수 있으며, 《諸病源候論》<sup>9)</sup>에 “呷嗽”라고 처음 기술된 이후 많은 의서에서 언급되고 있다<sup>2,7-8)</sup>. 哮喘의 치료는 주로 虛實을 구별하여 實證에는 祛風寒, 燥濕, 清熱, 溫肺, 化痰, 降氣宣肺, 定喘의 법으로, 虛證에는 補肺, 益心腎의 법을 기본으로 하여 瀉肺, 化痰, 定喘의 치법을 가하여 사용한다<sup>2)</sup>.

그 중 金水六君煎은 1642년경 張의 《景岳全書》<sup>9)</sup>에 최초로 기록된 처방으로서 熟地黃, 當歸, 半夏, 白茯苓, 陳皮, 甘草, 生薑으로 구성되어 있으며 痰盛氣滯·胸脇不快者는 白芥子를 가한다고 하였다. 본 실

**Table 6.** Changes of Numbers of Cilia Cells in the Trachea after Administration of *Kumsooyukkun-jeon*

	3 days*	5 days	7 days
Normal group	289.17 ± 88.15 <sup>+</sup>	277.58 ± 97.36	317.35 ± 81.19
Control group	97.35 ± 11.27 <sup>§</sup>	83.65 ± 33.51 <sup>§</sup>	121.36 ± 97.15 <sup>§</sup>
Sample group	129.98 ± 53.14**	169.62 ± 63.38***	207.75 ± 87.79***

Normal group: Inhaled group with saline only;  
 Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin;  
 Sample group: *Kumsooyukkun-jeon* administrated group.  
 \* days after administration of *Kumsooyukkun-jeon* per os;  
 + mean ± S.D./1mm<sup>2</sup> of 10 animals.  
 §  $P<0.01$  compared with normal group;  
 \*\*  $P<0.05$  compared with control group;  
 \*\*\*  $P<0.01$  compared with control group.

**Table 7.** Changes of Numbers of Mucus-Secretory Cells in the Trachea after Administration of *Kumsooyukkun-jeon*

	3 days*	5 days	7 days
Normal group	115.39 ± 41.36 <sup>+</sup>	128.29 ± 71.35	124.47 ± 63.88
Control group	319.97 ± 101.52 <sup>§</sup>	428.36 ± 99.62 <sup>§</sup>	297.25 ± 89.98 <sup>§</sup>
Sample group	293.13 ± 148.18**	233.48 ± 78.96***	198.36 ± 77.12***

Normal group: Inhaled group with saline only;  
 Control group: Sensitized and challenged group with ovalbumin;  
 Sample group: *Kumsooyukkun-jeon* administrated group.  
 \* days after administration of *Kumsooyukkun-jeon* per os;  
 + mean ± S.D./1mm<sup>2</sup> of 10 animals.  
 §  $P<0.01$  compared with normal group;  
 \*\*  $P<0.05$  compared with control group;  
 \*\*\*  $P<0.01$  compared with control group.

협에서 사용한 처방은 白芥子를 가미한《方藥合編》<sup>4)</sup>의 구성을 기준으로 하였다.

金水六君煎은 주로 溫腎潤肺, 祛痰止咳, 溫中散寒하는 補益藥物들로 구성되어 있으며, 方解<sup>18,9)</sup>로는 貞元飲과 二陳湯의 합방에 白芥子를 가한 방제로 貞元飲으로 腎水를 補하여 肺와 더불어 上下之水源을 潤하게 하여 水泛으로 生하는 痰을 근본적으로 없애 주며 이미 생성된 痰은 二陳湯을 합하여 化痰하게 하고 白芥子를 가하여 膜과 皮사이나 胸脇에 생긴 痰飲을 除할 수 있도록 한다.

호흡기 질환은 대기 환경의 악화에 따라 점차 증가되고 있으며, 그 중 천식은 호흡기 질환의 대명사로 인식되고 있다. 기관지 천식은 기관 및 기관지가 여러 자극에 대한 민감한 상태에서 기도계의 광범위한 협착에 의해 환기장애를 일으키고 따라서 호흡곤란을 일으키게 되는 것으로 발작적인 호흡곤란, 천명, 기침, 나음(rale) 등의 증상을 나타내며, 기도의 과민성 및 염증성 반응을 보이는 질환이다. 발생 기전은 주로 기관지 평활근의 수축에 의하며, 기관지 점막의 부종과 종창에 의해서도 발생한다<sup>4)</sup>.

알레르기성 천식은 기도내로 흡입된 항원에 의하여 체내에서 만들어진 항원 특이 항체가 비만세포 및 호염기구에 부착한 후 동일한 항원의 공격에 의하여 이들 세포들의 활성화가 유도되고 이들 세포들로부터 활성 매개 물질들이 유리되어 즉시형 과민반응이 일어나고, 유리된 활성 매개 물질들에 의한 화학주성 때문에 관련된 다수의 염증세포들의 침윤이 일어나는 기도 염증성 과민반응을 특징으로 하는 질환이다<sup>4)</sup>. 천식시에는 주로 알레르기성 과민반응으로 인해 기관에서는 기관상피하 결합조직 부위에 다수의 호산구를 비롯한 염증세포들이 밀집되어 기도가 폐쇄되며, 상피내에 존재하는 점액생산세포인 배상세포들의 이상 증식 및 증생이 수반되며, 폐에서도 유사한 조직학적 소견을 나타내는 것으로 알려져 있다<sup>20)</sup>.

현재까지 그 기전이 명확하지는 않으나, 천식의 병인론으로는 기도의 수축, 부종, 점액분비 및 염증세포의 침윤 현상 등이 특징적인 것으로 알려져 있고, 전

형적인 외인성 천식의 발병기전은 항원이 기도내로 유입되면 대식세포와 help T-cell의 보조적 작용에 의해  $\beta$ -cell에서 Ig E와 Ig G 항원 특이 항체가 형성된다. 이렇게 형성된 특이 항체는 비만세포 및 호염기성 백혈구 등의 표면에 존재하는 수용체(receptor)에 부착된 후 동일한 항원에 재 노출될 경우 이 세포들이 활성화되어 세포내의 여러 가지 화학전달 물질들이 세포 밖으로 유리된다. 이들 물질에 의해 기도는 수 분에서 수 초내에 수축되고 30-60분 후에 소실되는 조기 천식반응을 일으키며, 비만세포에서 분비되는 화학 매개 물질들과 기타 대식세포, 비만세포 및 help T-cell에서 분비되는 다양한 종류의 cytokine들은 주로 호산성 백혈구를 포함한 염증성 세포들의 증식 및 활성을 유도하여, 3-4시간 후에 기관지 수축, 점액분비 및 염증성 세포들의 침윤이 나타나기 시작하여 4-18시간 후에 최고치에 달하는 후기 천식반응이 유발되는 것으로 알려져 있다<sup>21,2)</sup>.

최근에는 기도 염증에 관여하는 세포들 및 이들로부터 유리되는 화학 매개 물질들에 대한 연구를 통하여 천식의 발병 기전을 밝히고 있고, 또한 이를 예방 및 치료할 수 있는 새로운 약물의 개발 필요성이 대두되고 있다<sup>4)</sup>. 비록 대부분의  $\beta$ 2-adreno-receptor agonist들이 강력한 기도 평활근의 확장 물질이며, 비만세포로부터 과민반응 매개물질의 분비를 효과적으로 억제할 수 있으나<sup>23)</sup>, 장기간 지속되지 못하며 쉽게 재발되는 것으로 알려져 있으며, 이들 대부분의  $\beta$ 2-adrenoreceptor agonist들은 항원 노출 6-8시간 후 유발되는 천식과 비특이적인 세기관지의 과민반응에 전혀 효과를 나타내지 못하는 것으로 알려져 있다<sup>24)</sup>.  $\beta$ 2-admoreceptor agonist 외에 근본적인 염증을 치료를 목적으로 glucocorticoid(부신피질 호르몬제)들이 천식 치료에 사용되어져 왔으나, 부작용이 매우 심한 단점이 있다<sup>26)</sup>.

실험 동물의 천식 모형은 세 가지로 자연발생형 천식, 천식증상은 없지만 천식 과민반응이 있는 동물 및 실험실에서 인위적으로 유발하는 천식이다<sup>27)</sup>. 인위적으로 기관지 천식을 유발하는 실험 모델로는 Hatfield 등<sup>10)</sup>의 ovalbumin을 이용한 방법이 가장 흔

하며 간편하게 이용되고 있다. 이러한 방법으로 유발된 알레르기성 천식에 金水六君煎을 투여한 후 나타난 결과를 살펴보면 다음과 같다.

천식시 기관폐포세정액(BALF)내에 존재하는 염증성 세포의 구성 및 수적 변화에 대해서 살펴보면, 정상군에서 과립구성 백혈구는 전혀 관찰되지 않는 반면에 대조군에서는 실험 전 기간에 걸쳐 과립구성 백혈구, 림프구성 백혈구 및 다량의 섬유소 성분들이 관찰되었으며, 수적으로도 급격히 증가하였다(Fig. 1-3a-b). 이와 관련된 연구에서 Savoie 등<sup>28)</sup>도 실험적 천식이 유발된 guinea pig의 BALF내 세포 성분이 증가한다고 보고하는 등 대부분의 천식시 BALF내 세포 성분에 대한 보고들에서 호중구와 호산구의 급증을 보고하였다. 본 연구에서도 이들 이전 연구들과 유사하게 BALF내의 세포 성분이 급증하였으며, 특히 호중구와 호산구의 수치가 급증하였다.

金水六君煎 투여군에서는 투여 3일군에서 다수의 과립구성 백혈구가 관찰되었으나 대조군에 비하여 유의성있게( $P<0.05$ ) 감소하였고, 투여 5일과 7일군에서는 더욱 유의성있게( $P<0.01$ ) 감소하여 소수만 관찰되었다(Fig. 1-3c). 이는 蘇<sup>29)</sup>, Ceyhan 등<sup>30)</sup>, Maeda 등<sup>31)</sup>, Savoie 등<sup>28)</sup>의 이전 연구 결과와 유사하게 세포의 수가 감소된 점으로 미루어 보아 金水六君煎은 특히 초기 단계의 천식에 매우 효과적이라고 생각된다.

또한 BALF내에 존재하는 상피성 세포의 구성 및 수적 변화를 살펴보면, 정상군에서 소수의 상피성 세포가 관찰된 반면에 대조군에서 유의성있게( $P<0.01$ ) 급증한 점은(Fig. 1-3a-b) 홍<sup>32)</sup>의 알레르기성 비염이 유발된 guinea pig에서 비점막의 상피세포 손상이 초래되고, 상피세포의 손상은 염증세포의 침윤에 비례하여 증가된다는 보고와 일치하는 것으로 보아 어느 정도 일치된다고 보여진다.

金水六君煎 투여군에서는 이들 상피성 세포가 대조군에 비하여 투여 5일과 7일군에서 각각 유의성있게( $P<0.05$ ) 감소하여 소수만 관찰되었으며, fibrin 성분 역시 대조군에 비하여 감소하였다(Fig. 1-3c). 이들 상피성 세포의 감소는 이 약물이 천식에 유효하다는 것을 보여주는 하나의 지표로 사료된다.

이상의 金水六君煎 투여군에서 BALF내의 세포 성분 특히 호중구와 호산구를 포함한 과립구성 백혈구, 기도 상피 유래의 상피성 세포 및 fibrin 성분이 투여 3일군부터 감소된 점으로 미루어 보아 金水六君煎은 천식의 초기부터 매우 유효할 것으로 생각되나 그 정확한 기전은 본 실험으로 알 수 없었고, 또한 독성 자료 역시 미약하므로 앞으로 이 방면으로의 연구가 수행되어져야 할 것으로 생각된다.

기관의 조직학적 변화를 살펴보면, 대조군에서는 기관 점막이 매우 비후되었으며 심한 염증세포의 침윤이 관찰되었고, 내강내에 심한 점액성 삼출물의 존재가 관찰되었다(Fig. 4-6b). 이는 일반적으로 천식시 폐의 조직학적인 변화로 다량의 염증세포 침윤이 기관 점막내 또는 상피직하의 결합조직에 유발되며, 이외에 기관 점막의 변성, 탈락 및 내강내 다량의 점액 성분비율의 존재 등이 나타난다고 한 Temelkovski 등<sup>33)</sup>의 보고와 동일하였다.

金水六君煎 투여군에서는 투여 3일 및 5일군에서 기관의 점막 비후 및 상피직하 결합조직에서 염증세포 침윤이 관찰되었으며, 내강내 소량의 점액성 분비물과 표면 상피의 변성이 관찰되었다. 투여 7일군에서는 상피직하 결합조직 부분에서 소수의 염증세포 침윤이 관찰된 것 이외에 정상군과 유사하게 관찰되었으며, 또한 내강내에서도 정상군과 유사하게 점액 성분비율이 거의 관찰되지 않았다(Fig. 4-6a-c). 이로 보아 金水六君煎은 천식에 매우 유효할 것으로 생각되나 정확한 기전은 알 수 없다.

비만세포의 변화를 살펴보면, 대조군에서 정상군에 비하여 심한 탈과립 소견이 관찰되었으며, 수적 감소 역시 관찰되었다. 이러한 수적 감소는 탈과립에 의해 toluidine blue에 대한 염색성의 감소에 기인한 것으로 생각된다. 일반적으로 비만세포는 천식시 주도적인 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 특히 비만세포 과립내의 분비 물질들이 매우 중요하다고 알려져 있다<sup>34)</sup>. 천식시 비만세포와 천식 치료 약물의 관계에 관하여 Underwood 등<sup>35)</sup>은 천식이 유발된 guinea pig에서 비만세포의 탈과립에 의한 수적 감소를 보고하면서 이 현상은 low-Km cAMP-specific

phosphodiesteras (PDE4)의 투여에 의해 감소되므로 천식시 PED4가 유효하다고 보고한 바와 대조군에서의 변화가 유사하였다.

그러나 金水六君煎 투여군에서는 비만세포의 탈과립 현상이 매우 감소되었으며(Fig. 7-9a-c), 수치 역시 증가된 점으로 보아 金水六君煎이 천식시 유효할 것으로 사료되며, 이는 金水六君煎의 일부 성분이 비만세포의 표면에 존재하는 Ig E receptor를 차단하는 것에서 기인된 것으로 생각되나 정확한 기전은 알 수 없는 바 앞으로 이 방면으로의 더 많은 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

폐의 조직학적 변화를 살펴보면, 대조군은 정상군에 비하여 심한 염증세포의 침윤이 기관지 및 세기관지에서 관찰되었고, 내강내에 점액성 분비물의 출현 및 점액생산세포의 증생에 의한 점막의 비후가 관찰되었다(Fig. 10-12a-c). 이는 Hessel 등<sup>36)</sup>이 ovalbumin으로 유발된 mouse의 천식시 폐 조직에서 유발되는 일련의 변화는 비만세포의 탈과립과 밀접한 관련이 있다고 보고한 것과 유사하다.

金水六君煎 투여군에서는 대조군에 비하여 이러한 일련의 변화가 유의성있게( $P<0.01$  또는  $P<0.05$ ) 감소된 점으로 보아 천식시 매우 유효할 것으로 생각되나, 그 정확한 작용기전은 알 수 없다.

기관지 점막내 점액생산세포인 배상세포의 변화를 살펴보면, 대조군에서는 심한 배상세포의 증생에 의한 기관지 점막의 비후가 관찰되어 Blyth 등<sup>37)</sup>이 ovalbumin 투여 후 기관지 또는 세기관지 주위로 염증세포들의 이주가 일어나기 전에 유발되며, 11일까지 지속되며, 이 결과 기관지 및 세기관지의 점막이 매우 심하게 비후 된다고 보고한 내용과 유사하였다(Fig. 13-15a-c).

金水六君煎 투여군에서는 배상세포의 증생이 전 실험군에서 관찰되었으나, 그 수치가 대조군에 비하여 투여 5일군에서 유의성있게( $P<0.05$ ) 감소되기 시작하여 투여 7일군에서는 더욱 현저히 감소된 점으로( $P<0.01$ ) 보아 金水六君煎의 경구투여가 천식시 유효할 것으로 생각된다(Fig. 13-15a-c).

기관 표면의 주사전자현미경 상에서의 변화를 살

펴보면, 대조군에서 표면 상피세포의 감소와 점액생산세포의 감소 및 분비량의 증가와 더불어 표면의 탈락이 관찰되었다. 이는 蘇<sup>29)</sup>가 천식이 유발된 guinea pig의 기관 점막 표면에서 섬모상피의 탈락을 보고한 바와 유사하게 나타났다.

金水六君煎 투여군에서는 투여 3일 및 5일경에 점막 표면의 경미한 탈락, 섬모세포의 위축과 점액생산세포의 분비량 증가가 인정되었으나, 그 정도는 대조군에 비하여 현저히 감소되었고, 투여 7일군에서는 점액생산세포의 분비량 증가 이외에 정상군과 유사하게 관찰되어 金水六君煎의 경구투여가 천식시 매우 유효할 것으로 생각된다.

이상에서 호흡기 질환에 널리 사용되어져 온 金水六君煎의 천식에 대한 효과를 규명하기 위하여 Balb/c mouse를 이용하여 Hatfield 등<sup>19)</sup>의 방법으로 알레르기성 천식을 유발하고 광학현미경에 의한 조직학적인 변화를 관찰하였던 바, 천식 유발군인 대조군에서 기관과 기관지 및 세기관지 점막의 비후, 염증세포의 침윤 및 내강내 점액성 분비물의 출현 등이 관찰되었다. 또한 BALF내에서는 호산구와 호중구를 포함한 염증세포의 급증이 관찰되었으며, 기관내 비만세포의 탈과립과 이로 인한 수적감소가 인정되었다. 이와 함께 기관 점막의 미세구조 상 표면의 탈락, 섬모세포의 수적 감소 및 점액생산세포의 증가가 관찰되었고, 특히 점액생산세포의 분비량 증가가 관찰되는 등 전형적인 알레르기성 천식 소견이 인정되었다. 그러나 金水六君煎 투여군에서는 이러한 일련의 과정들이 경감되었고 실험 기간의 경과에 비례하여 병증이 감소된 점으로 미루어 보아 金水六君煎의 투여가 알레르기성 천식이 유발된 mouse의 호흡기 손상을 회복시키는 효능이 인정되므로 임상에서 金水六君煎이 알레르기성 천식에 유효할 것으로 생각된다.

## 결론

金水六君煎이 mouse의 알레르기성 천식에 미치는 효과를 평가하기 위하여 ovalbumin으로 천식을 유발

시킨 후 金水六君煎을 투여하여 광학현미경에 의한 조직학적 변화 및 주사전자현미경에 의한 기관의 표면 미세구조의 변화를 관찰하였던 바, 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 金水六君煎 투여군에서 기관과 폐의 기관지 및 세기관지 점막의 비후, 염증세포의 침윤 및 내강내 점액성 분비물의 출현 등이 대조군에 비하여 현저히 감소되었다.

2. 金水六君煎 투여군에서 기관폐포세정액(BALF) 내의 호산구와 호중구를 포함한 염증세포의 급증 현상이 대조군에 비하여 현저히 감소되었다( $P < 0.01$  또는  $P < 0.05$ ).

3. 金水六君煎 투여군에서 기관내 비만세포의 탈과립과 이로 인한 수적감소 현상이 대조군에 비하여 현저히 감소되었다( $P < 0.01$  또는  $P < 0.05$ ).

4. 金水六君煎 투여군에서 기관 점막의 미세구조상 표면의 탈락, 섬모세포의 수적 감소 및 점액생산세포의 증가와 특히 점액생산세포의 분비량 증가 현상이 현저히 감소되었다( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ).

### 참고문헌

1. 韓鏞徹. 임상호흡기학. 2. 서울:一潮閣. 1995:208.
2. 李珩九, 鄭昇杞. 東醫肺系內科學. 11. 서울:아트동방. 1999:164,187,188,194, 196-201,448,483,490.
2. 丁奎萬. 알레르기과 韓方. 1. 서울:圖書出版 第一路. 1990:31-35,59-60,76-77.
3. 이영현, 김수성, 권영무, 김성자, 구정태. RESPIRATORY SYSTEM(vol7): CIBA원색도해의학총서 편찬위원회편. CIBA원색도해의학총서. 1. 서울:정담. 2000:119-135.
4. 金潤子, 金璋顯. 천식에 관한 문헌적 고찰. 소아과학회지. 1995;9(1):1-14.
5. 巢元方. 諸病源候論. 1. 臺北:集文書局. 1976:147-158.
6. 周命新. 醫門寶鑑. 1. 서울:杏林書院. 1975:136-146.
7. 葉天士. 臨證指南醫案. 1. 上海:上海科學技術出版社. 1993:298-308.

8. 張介賓. 景岳全書. 1. 北京:人民衛生出版社. 1991:424-428,430,1255.
9. 柳旭相. 麥門冬湯이 알레르기 천식의 呼吸樣相과 氣管組織에 미치는 影響. 경희대학교 대학원. 1999.
11. 王中權. 定喘湯이 알레르기성 천식의 呼吸樣相과 氣管粘膜의 好酸球浸潤에 미치는 影響. 경희대학교 대학원. 1999.
12. 李承蓮. 金水六君煎이 環쥐의  $SO_2$ 에 의한 呼吸器損傷에 미치는 影響. 釜山. 東義大學校大學院. 1996.
13. 이승룡, 박동일. 금수육군전이  $SO_2$ 에 의한 環쥐의 호흡기조직손상에 미치는 영향. 한국한의학연구소논문집. 1996;2(1):226-235.
14. 黃度淵. 對譯證脈·方藥合編. 6. 서울:南山堂. 1985:180-181.
15. 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(Lung Cell Mol. Physiol. 17). 1997;273:513-523.
16. Dunn CJ, Elliot GA, Osteven JA, Richard IM. Development of a prolonged eosinophil-rich inflammatory leukocyte infiltration in the guinea pig asthmatic response to ovalbumin inhalation. Am Rev Respir Dis. 1988;137:541-547.
17. Humason GL. Animal tissue techniques. San Francisco:WH Freeman and Company. 1962:282.
18. 尹吉榮. 東醫臨床方劑學. 1. 서울:明寶出版社. 1985:98.
19. 尹用甲. 東醫方劑와 處方解說. 1. 서울:醫聖堂. 1998:238-239.
20. 金주섭. 호흡기계:이중달. 그림으로 설명한 병리학. 2. 서울:고려의학. 1990:301-316.
21. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology, 1. London:Grower Medical Publishing Co. 1985:11-20.
22. Robertson DG, Kerigan AT, Hargreave FE. Late asthmatic responses induced by ragweed pollen

- allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 1974;54(4):244-255.
23. Church MK, and Hiroi J. Inhibition of IgE dependent histamine release from human dispersed lung mast cells by anti-allergic drugs and salbutamol. *Br. J. Pharmacol.* 1987;90:421-429.
  24. Howarth PH, Durban SR, Lee TH, Kay AB, Church MK, Holgate ST. Influence of albuterol, cromolyn sodium ipratropium bromide on the airway and circulating mediator response to allergic bronchial provocation in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132:986-992.
  25. Cockcroft DW, Murdock KY. Comparative effects of inhaled salbutamol, sodium cromoglycate and beclomethasone dipropionate on allergen-induced early asthmatic response and increased bronchial responsiveness to histamine. *J Allergy Clin Immunol.* 1987;79(5):734-740.
  26. Barnes P, Pederson S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:1-26.
  27. 최인선. 동물천식모형. *Korean Journal of Allergy.* 1997;17(1):7-17.
  28. Savoie C, Plant M, Zwicker M, Van Staden CJ, Boulet L, Chan CC, Rodger IW, Pon DJ. Effect of dexamethasone on antigen-induced high molecular weight glycoconjugate secretion in allergic guinea pigs. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995;13:133-143.
  29. 蘇秉垓. Ovalbumin에 의한 기니피 천식 유발시 폐의 조직 병리학적 변화에 미치는 상백피의 영향. 전북대학교대학원. 1994.
  30. Ceyhan Y, Sungur M, Celikel CA, Ceilikel T. Effects of inhaled cyclosporin on the rat airway (histologic and bronchoalveolar lavage assessment). *Respiration.* 1998;65:71-78.
  31. Maeda H, Yahata T, Satouchi M, Takenaka K, Yokoyama M. Inhibitory effect of low molecular weight heparin on the bronchoconstriction in ovalbumin-sensitized guinea pigs after antigen exposure. *Alerugi.* 1995;44:1282-1289.
  32. 홍순관. 알레르기가 유발된 기니피 비점막에서 호산구 침윤과 상피 손상과의 관계. *한국이비인후과학회지.* 1996;39:223-230.
  33. Temelkovski J, Hogan SP, Shepherd DP, Foster PS, Kumar RK. An improved murine model of asthma: selective airway inflammation, epithelial lesions and increased methacholine responsiveness following chronic exposure to aerosolised allergen. *Thorax.* 1998;53:849-856.
  34. Eber E, Uhlig T, McMennamin C, Sly PD. Leflunomide, a novel immunomodulating agent, prevents the development of allergic sensitization in an animal model of allergic asthma. *Clinical and Experimental Allergy.* 1998;28:376-384.
  35. 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.
  36. Hessel EM, Van Oosterhout AJ, Hofsta CL, De Bie JJ, Garssen J, Van Loveren H, Verheyen AK, Savelkoul HF, Nijkamp FP. Bronchoconstriction and airway hyperresponsiveness after ovalbumin inhalation in sensitized mice. *Eur J Pharmacol.* 1995;293:401-412.
  37. 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.