

원 저

清上補下湯의 기관지 천식 환자에 대한 임상적 효과

정승기, 황우석, 주창엽, 이재성, 조일현, 정희재

경희대학교 한의과대학 폐계내과학교실

Clinical Effects of *Chuongsangboha-tang* in Asthmatic Patients

Sung-Ki Jung, Woo-Suck Hwang, Chang-Yeop Ju, Jae-Sung Lee, IL-Hyun Cho, Hee-Jae Jung

Division of Respiratory System, Dept. of Internal Medicine,
College of Oriental Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

Background: Nowadays asthma is considered to be an inflammatory disease characterized by airway hyperresponsiveness and pulmonary eosinophilia. Production of cytokines by bronchial epithelial cells may contribute to the local accumulation of inflammatory cells in patients with bronchial asthma. In many recent studies molecular biological methods have been used to investigate the role of cytokines in pathogenesis and new therapeutic targets of asthma.

Objectives: We aimed to identify the clinical effects of *Chuongsangboha-tang* and the effects of *Chuongsangboha-tang* on serum cytokines in asthmatic patients.

Materials and Methods: The subjects consisted of 36 patients with asthma who had been treated with *Chuongsangboha-tang* for four weeks. *Chuongsangboha-tang* is an herbal decoction which has been used of the traditional therapeutic agent of asthma. PFT, Quality of Life Questionnaire for Adult Korean Asthmatics (QLQAKA), blood eosinophil, serum IgE, Serum IL-4, IL-5, IFN- were checked before and 4 weeks after treatments.

Results: Treatment with *Chuongsangboha-tang* for four weeks resulted in significant increase in FEV1.0%, PEFR%, QLQAKA. The blood eosinophil, serum IgE, IL-4 and IL-5 in asthmatic patients increased significantly compared to the normal control group, while the serum IFN- decreased significantly.

Conclusions: This study shows that *Chuongsangboha-tang* has effects on improvement of pulmonary function and quality of life in asthmatic patients. Obviously, further research concerning this is still necessary. (*J Korean Oriental Med* 2002;23(4):151-160)

Key Words: *Chuongsangboha-tang* (*Qingshangbuxia-tang*), asthma, PFT, cytokines.

서론

기관지 천식은 가역적인 기도폐색과 기관지 과민성, 기도의 부종, 호산구성-임파구성 염증을 특징으로 하는 복합적 임상적 증후군을 말한다¹⁾. 기관지 천식은 임상적으로 발작적인 호흡곤란, 기침, 천명음 등의 소견을 보이며 이러한 증상은 간헐적으로 발생하고,

· 접수 : 2002년 8월 30일 · 채택 : 2002년 10월 26일
· 교신저자 : 황우석, 서울특별시 동대문구 회기동 1 경희의료원 부속한방병원 한방 5내과 의국
(Tel. 02-958-9147, Fax : 02-958-9148, E-mail : nyctophili@freechal.com)
* 본 연구는 보건복지부 한방치료기술 연구개발사업의 지원에 의한 것임.(HMP-00-CO-02-0002)

급성악화와 무증상의 기간이 섞여 나타난다²⁾. 최근 고도의 산업화에 따른 새로운 항원(allergen)의 출현 및 환경공해 특히 대기오염, 흡연인구의 증가 등으로 인해 천식의 유병율은 증가하고 있는 추세이다³⁾.

기관지 천식은 한의학에서 呼吸急促하며 喉中有聲響한 症狀을 나타내는 哮喘證, 哮喘證의 범주에 속하는 질환으로^{4,5)} 原因으로는 寒冷, 心因, 痰因, 素因, 感染, 過敏性反應, 肺腎의 呼吸機能障礙 등이 있다⁶⁾.

淸上補下湯은 襲의 壽世保元에 최초로 수록된 淸上補下丸을 탕제로 복용가능하도록 용량을 조절한 처방으로 補陰 潤肺化痰 淸熱降氣⁷⁾시키는 효능이 있어 上氣 喘息 咳嗽 痰涎上壅 등 症이 있는 폐질환의 치료에 응용되고 있으며⁸⁾, 이에 대한 연구로 權 등⁹⁾은 淸上補下湯이 Allergy천식의 호흡양상과 기관조직에 미치는 영향에 대하여 보고하였고, 鄭 등⁷⁾은 加味淸上補下湯이 천식에 효과가 있음을 실험적 연구와 임상적 관찰을 통하여 보고한 바 있다.

최근 기관지 천식에 대한 한의계의 연구 결과를 살펴보자면 단미 및 처방을 이용하여 염증반응이나 면역기능에 관한 동물실험⁹⁻¹²⁾이 있었고 천식에 대한 분자생물학적 실험기법을 도입하여 cytokines이나 chemokines에 대한 각종 한방 치료제제에 대한 실험 연구¹³⁻¹⁶⁾가 이루어져 왔다.

그리고 기존의 기관지 천식의 임상연구가 한약처방을 통한 효과의 임상적 관찰을 기술하여 왔던데 비하여 최근에는 천식환자의 증상 및 증후, 폐기능의 평가와 함께 주관적인 삶의 질을 객관적으로 평가하여 천식환자의 상태를 평가 하는데 이용하고자 하는 시도가 있어왔으며¹⁷⁾, 한약처방 복용후 증상의 호전과 삶의질 설문지등의 평가 및 폐기능 검사를 통한 평가와의 관계에 대한 임상연구¹⁸⁻²⁰⁾가 있었다. 또한 동물실험에서 관찰해오던 cytokines을 한약처방 복용 후 증상의 호전 및 인체 혈액중에서의 cytokines변화를 관찰함으로써 기관지 천식의 기전의 이해 및 임상증상의 호전과 cytokines변화의 상관관계를 알아보하고자 하는 시도가 鄭 등²¹⁾에서 있었다.

저자는 임상에서 천식치료에 빈용되는 처방인 淸上補下湯을 기관지 천식환자에게 투여하여 폐기능

검사(Pulmonary Function Test : 이하 PFT)와 함께 “천식환자의 삶의 질 평가를 위한 설문(Quality of Life Questionnaire for adult Korean Asthmatics : 이하 QLQAKA)” 및 말초혈액 호산구수와 IgE 치을 통하여 객관적인 치료효과를 검증하고자 하였다. 또한 최근 한약재의 천식에 관한 연구는 asthma model에 대한 分子生物學的 實驗方法을 통한 喘息機轉의 變化를 밝히려는 시도가 있었으나 이는 in vitro 상에서의 연구로서 실제 임상에서 기관지 천식치료에 유효한 한약처방의 효능을 분자생물학적 연구를 통한 효과기전을 밝히려는 연구는 거의 없었고 2001년도에 소청룡탕으로 鄭 등²¹⁾이 연구한 적이 있었다. 이에 저자는 기관지 천식환자와 정상인과의 혈청 IL-4, IL-5, IFN- γ 를 비교하고 임상에서 천식치료에 빈용되는 처방인 淸上補下湯을 기관지 천식환자에게 투여하여 혈청내 IL-4, IL-5, IFN- γ 의 변화를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1) 연구대상

2001년 12월 15일부터 경희대학교 한의과대학 부속한방병원 한방5내과에서 임상시험참가를 모집하여 내원한 총 92명의 환자 중 전형적인 임상증상(간헐적 가역적 호흡곤란, 기침, 가래, 천명, 흉부 압박감 등)이 있고 β -2 기관지확장제 사용전후 시행한 PFT에서 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume at one second : 이하 FEV1)이 15% 이상 증가되어 기관지 천식으로 진단 받은 환자 36명을 대상으로 하였다. 이 중 남자는 15명, 여자는 21명이었으며 환자 모두에게 4주간 淸上補下湯 전탕액을 투여하였다. 36명의 대상자중 중도 탈락됨이 없어서 36명 모두를 최종분석에 활용하였다. 모든 대상환자들에게는 미리 본 임상연구의 취지를 충분히 설명하고, 소정양식의 임상연구 참여 동의서를 배부하여 이에 서명 동의하는 환자를 대상으로 하였다.

2) 약제

환자군(이하 Patient Group)에 대하여 淸上補下湯을 1일 2첩 煎湯하여 1일 3회 식후 1시간 분복, 4주간 투여하였다. 淸上補下湯은 경희의료원 한방병원에서 구입, 전탕, 투여하였으며 처방내용 및 1첩당 분량은 다음과 같다(Table 1).

2. 방법

1) 삶의 질 및 폐기능의 측정

淸上補下湯 투여전과 투여 2주, 4주후에 3차례에 걸쳐 설문지를 작성하고 약물 투여전과 4주후에 폐기능 검사를 2차례에 걸쳐 실시하였다. 설문지는 대한 천식 및 알레르기 학회 인증의 17문항의 "천식 환자의 삶의 질 평가를 위한 설문(QLQAKA)"를 이용하였으며, 경희의료원 폐기능 검사실에 의뢰하여 폐기능 검사기(Sensorimedics, U.S.A)를 이용 2회에 걸쳐 FEV1.0, 노력성 폐활량(forced vital capacity : 이하 FVC) 및 최고 호기 유속(peak expiratory flow rate : 이하 PEFR)을 측정하였다.

2) 혈액내 호산구, 혈청 IgE의 측정

혈청 IgE 는 Abbott IgE Eia kit(Abbott Laboratories,

Chicago, U.S.A.)로 측정하였고, 혈액내 총 호산구수는 Hinkelman 용액으로 희석후 Neu-Bauer chamber에서 측정하였다.

3) 혈청내 IL-4, IL-5, IFN- γ 의 측정

환자군과 정상대조군에서 채취한 말초혈액에서 각각 혈청을 분리하여 -20℃에 보관한 후 cytokine 측정에 이용하였다. Sandwich ELISA를 이용한 Human Cytokine ELISA kit(R&D, MN, U.S.A.)로 각각의 혈청내 cytokine 농도를 측정하였다. Cytokine 측정 방법은 strip의 각 well에 assay diluent 500 μ l를 첨가하고, standard와 검체를 각각 200 μ l씩 첨가한 다음 실온에서 3시간 동안 반응시키고 4회 세척하였다. 세척 후 IL-4, IL-5, IFN- γ conjugate를 각각 200 μ l씩 첨가하고 실온에서 2시간 동안 반응시킨 다음 4회 세척을 실시하였다. Substrate 50 μ l 첨가 후, 실온에서 1시간 동안 반응시키고 amplifier 50 μ l 첨가 후 실온에서 30분간 반응이 일어나도록 하였다. 반응이 끝난 후 50 μ l의 정지용액을 첨가하여 반응을 정지시킨 후 EIA reader(Bio-Tek Instrument, U.S.A.)로 490/650nm에서 흡광도를 측정하고 standard curve를 이용하여 농도를 계산하였다.

4) 통계처리 방법

정상대조군과 淸上補下湯투여군과의 비교는 항목별로 Mann-Whitney U-test로 검정하였다. 환자군을 대상으로 淸上補下湯 투여 전후의 변화를 항목별로 paired t-test로 검정하였다. 각 결과는 평균±표준편차로 표시하였고 SPSS 10.0 프로그램을 이용하여 검정하였으며, 각각의 경우 통계적 유의성은 p값이 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 환자군의 특성

淸上補下湯을 투여한 대상환자의 성별 분포는 남자 15명, 여자 21명으로 여자가 많았고 평균연령은 49.53±13.69세 였다. 정상대조군의 성별 분포는 남자 9명, 여자 3명으로 남자가 많았고 평균연령은 29.08±2.97세 였다(Table 2).

Table 1. Composition and Dosage of *Chuongsangbohatang*.

Herb	Scientific Name	Dose(g)
熟地黄	<i>Rehmannia Radix Vaporata</i>	4.0
山藥	<i>Disocoreae Radix</i>	4.0
山茱萸	<i>Corni Fructus</i>	4.0
白茯苓	<i>Hoelen</i>	4.0
牡丹皮	<i>Moutan Cortex Radicis</i>	4.0
澤瀉	<i>Alismatic Radix</i>	4.0
五味子	<i>Maximowicziae Fructus</i>	3.0
天門冬	<i>Asparagi Radix</i>	3.0
麥門冬	<i>Liripis Tuber</i>	3.0
貝母	<i>Fritillariae Rhizoma</i>	3.0
瓜蒌仁	<i>Trichosanthis Semen</i>	3.0
杏仁	<i>Ansu Seman</i>	3.0
半夏(薑製)	<i>Pielliae Rhizoma</i>	3.0
枳實	<i>Aurantii Immaturus Fructus</i>	3.0
桔梗	<i>Platycodi Radix</i>	3.0
黃芩	<i>Scutellariae Radix</i>	3.0
黃連	<i>Coptidis Rhizoma</i>	3.0
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	2.0
Total amount		59.0g

Table 2. Clinical Characteristics of Study Subjects.

	Patient Group	Normal Control Group
Gender(male:female)	15:21	9:3
Age(Year)	49.53±13.69	29.08±2.97

Table 3. Effects of *Chuongsangboha-tang* on PFT(Patient Group).

PFT	Before treatment	After treatment	P-value**
FVC(% of predicted)	77.78±18.36*	80.64±17.76	ns
FEV1.0(% of predicted)	63.25±21.61	67.75±22.41	0.024
PEFR(% of predicted)	59.11±22.04	65.36±25.41	0.011

* FVC, FEV1.0, PEFR : mean ± standard deviation

** Statistical significance test was done by paired t-test

ns : non-significant

Table 4. Effects of *Chuongsangboha-tang* on QLQAKA

QLQAKA	Before	2weeks	P-value**	4weeks	P-value**
Patient Group	2.68±0.74*	3.26±0.68	0.000	3.40±0.70	0.032

*QLQAKA : mean ± standard deviation

** Statistical significance test was done by paired t-test(Patient Group)

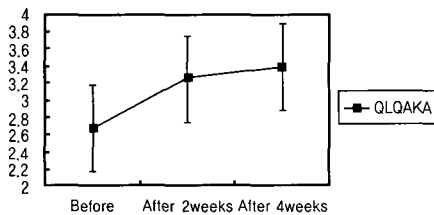


Fig. 1. Effects of *Chuongsangboha-tang* on QLQAKA

2. 폐기능의 변화

淸上補下湯 투여전과 투여 4주 후에 실시한 폐기능 검사 결과는 다음과 같다. 대상환자들의 FVC_{1.0}%는 치료전 77.78±18.36%에서 치료후 80.64±17.76%로 증가하였으나 통계적으로 유의성은 없었다. 대상환자들의 FEV1.0%는 63.25±21.61%에서 67.75±22.41%로 유의하게 증가하였으며 PEFR%도 59.11±22.04%에서 65.36±25.41%로 유의성있는 증가를 나타내었다(Table 3, Fig. 1).

3. QLQAKA 설문 평가 결과

淸上補下湯 투여전과 투여 2주후, 4주후에 설문지(QLQAKA)를 통하여 증상의 변화를 살펴보았다. 평가 결과 종합점수가 淸上補下湯투여전 2.68±0.74

에서 투여 2주후 3.26±0.68로 유의성 있는 상승을 하였고 투여 4주후 3.40±0.70으로 상승하였다 (Table 4).

4. 기관지 천식환자군과 정상대조군의 혈액내 총호산구수, 혈청 IgE의 비교

혈액내 총호산구수는 천식환자군 476.39±455.83(/mm³), 대조군 108.33±28.87(/mm³)로 천식환자군에서는 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 경향을 보였다(P<0.05). 혈청내 IgE는 천식환자군 260.94±353.60(IU/ml), 대조군 66.00±35.91(IU/ml)로 천식환자군에서는 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 경향을 보였다(P<0.05) (Table 5, Fig. 2).

5. 淸上補下湯치료에 의한 혈액내 총 호산구 및 혈청내 IgE 치의 변화

淸上補下湯 투여전과 투여 4주 후에 실시한 총호산구치의 검사 결과는 다음과 같다. 대상환자들의 총호산구수는 투약전 476.39±455.83(/mm³)에서 투약 4주후 493.06±535.15(/mm³)로 증가하였으나 통계적으로 유의하지 않았다(Table 6).

淸上補下湯 투여전과 투여 4주 후에 실시한 혈청 IgE 치의 검사 결과는 다음과 같다. 대상환자들의

Table 5. Clinical Characteristics of Study Subjects in the Eosinophil Count and the Serum IgE.

	Asthma(n=36)	Control(n=12)	P-value**
Eosinophil count(/mm ³)	476.39 ± 455.83*	108.33 ± 28.87	0.000
Serum IgE(IU/ml)	260.94 ± 353.60	66.00 ± 35.91	0.000

* Eosinophil count, Serum IgE : mean ± standard deviation
 ** Statistical significance test was done by Mann-Whitney U-test
 ns : non-significant

Table 6. The Eosinophil Counts and the Serum IgE by *Chuongsangboha-tang* in Bronchial Asthma.

Patient Group	Before treatment	After treatment	P-value**
Eosinophil counts(/mm ³)	476.39 ± 455.83*	493.06 ± 535.15	ns
Serum IgE(IU/ml)	260.94 ± 353.60*	259.14 ± 372.73	ns

* Eosinophil counts, Serum IgE : mean ± standard deviation
 ** Statistical significance test was done by paired t-test(Patient Group)
 ns : non-significant

Table 7. Clinical Characteristics of Study Subjects in the Serum Levels of IL-4, IL-5, IFN-γ.

Cytokine	Asthma(n=36)	Control(n=15)	P-value**
IL-4(pg/ml)	0.215 ± 0.114*	0.155 ± 0.022	0.000
IL-5(pg/ml)	5.926 ± 3.226	3.720 ± 0.534	0.000
IFN-γ(pg/ml)	9.014 ± 3.784	12.999 ± 1.709	0.000

* IL-4, IL-5, IFN-γ: mean ± standard deviation
 ** Statistical significance test was done by Mann-Whitney U-test

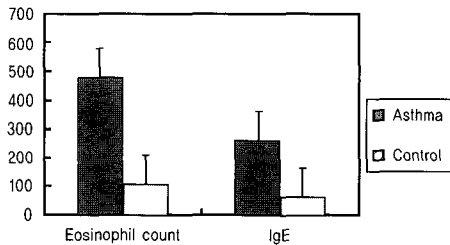


Fig. 2. Clinical characteristics of study subjects in the Eosinophil count and the Serum IgE.

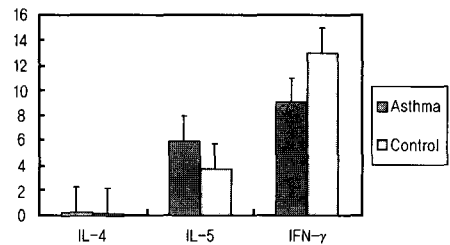


Fig. 3. Clinical characteristics of study subjects in the Serum Levels of IL-4, IL-5, IFN-γ

IgE 치는 투약전 260.94 ± 353.60(IU/ml)에서 투약 4 주후 259.14 ± 372.73(IU/ml)로 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다(Table 6).

6. 기관지 천식환자군과 정상대조군의 혈청내 IL-4, IL-5, IFN-γ의 비교

혈청내 IL-4치는 환자군 0.215 ± 0.114(pg/ml), 대조군 0.155 ± 0.022(pg/ml)로 기관지 천식환자군에서는 정상대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 경향을 보였다. 혈청내 IL-5는 환자군 5.926 ± 3.226(pg/ml), 대조군 3.720 ± 0.534(pg/ml)로 환자군

에서 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 높은 경향을 보였다. 혈청내 IFN-γ는 환자군 9.014 ± 3.784(pg/ml), 대조군 12.999 ± 1.709(pg/ml)로 기관지 천식환자군에서 정상대조군에 비해 통계적으로 유의하게 낮은 경향을 보였다(P<0.05)(Table 7, Fig. 3).

7. 淸上補下湯에 의한 혈청내 IL-4, IL-5, IFN-γ의 변화

기관지 천식환자를 대상으로 淸上補下湯 투여전과 투여 4주 후에 실시한 혈청내 cytokine 검사 결과는 다음과 같다. 대상 환자들의 혈청내 IL-4는 투약 전

0.215±0.114(pg/ml)에서 투약 4주 후 0.200±7.621(pg/ml)로 감소하였으나 유의한 차이는 없었다. IL-5는 투약전 5.926±3.226(pg/ml)에서 투약 4주후 5.954±2.287(pg/ml)로 증가하였으나 통계적으로 유의하지 않았으며 IFN-γ는 투약 전 9.014±3.784(pg/ml)에서 투약 4주 후 8.303±2.832(pg/ml)로 통계적으로 유의성 있는 감소를 나타내었다(P<0.05)(Table 8).

고 찰

기관지천식은 가역적 기도폐쇄, 기도염증반응, 기도과민반응을 특징으로 하는 질환이다. 기관지천식은 각종 기도 자극성 화학물질이 증가함에 따라 발병되는 가장 대표적인 호흡기 질환으로 인식되고 있으며, 이는 여러 유인에 의하여 기관지 평활근의 비후와 기관지 점막과 점막하의 부종이 유발되어 기도가 광범위하게 수축되어 좁아지고 이에 따라 기도의 저항이 증가되어 호흡이 곤란해지면서 호기성 호흡곤란 양상을 띄게 되는 가역적인 기관지의 과민 반응이라 할 수 있다^{4,23)}.

천식은 지난 10년간 수많은 중요한 연구를 통하여 초기 기도평활근 수축의 질환으로 인식되었던 개념이 염증 매개체(inflammatory mediator), 신경계(nervous system), 각종 효과세포(effector cells)의 복합적 상호작용에 의한 개념으로 변화되어 왔다. 특히 병리적 개념에서 기도 염증에 대하여 초점을 맞춰왔다¹⁾.

기관지천식은 한의학에서는 呼吸急促, 喉中喘鳴한 哮喘證에 해당되는데, 歷代 醫家들 특히 王²³⁾, 吳²⁴⁾, 林

²⁵⁾ 등은 哮와 喘의 개념을 구별하여 哮란 喉中有痰聲響한 것을 말하며 喘이란 呼吸急促한 것을 말한다고 하였다. 특히 葉²⁶⁾은 哮와 喘은 그 증상의 輕重, 緩急이 서로 같지 않다고 하여 대개 哮喘에는 喘症을 겸하고 있으나 喘症에는 哮症을 겸하지 않는다고 하여 哮喘이 발생하면 항상 喘症이 동시에 나타난다고 하였다. 그러나 근래에 이르러서는 일반적으로 哮喘이라 並稱하여 喘鳴有聲하고 呼吸急促한 것을 특징으로 하는 증후군으로 인식하고 있다⁴⁾.

淸上補下湯은 1615년에 저술된 龔²⁷⁾의 壽世保元에 최초로 수록된 淸上補下丸을 탕제로 복용가능하도록 용량을 조절한 처방이다. 효능은 補陰 潤肺化痰 淸熱降氣이므로 上氣 喘息 咳嗽 痰涎上壅 등 증이 있는 폐질환에 여러 醫家들이 응용하였다. 처방구성 약물 중 熟地黃 山藥 山茱萸는 補腎滋陰하고, 麥門冬 天門冬은 潤肺養陰하며, 瓜薤仁 貝母 桔梗 杏仁 半夏는 祛痰止咳하고, 枳實은 下氣平喘하며, 黃芩 黃蓮 牡丹皮는 淸熱瀉肺하고, 白茯苓는 滲濕利水며, 五味子是 收斂의 효능이 있다^{7,27)}.

최근 기관지 천식의 임상연구에 있어서 천식환자의 증상 및 증후, 폐기능의 평가와 함께 주관적인 삶의 질을 객관적으로 평가하여 천식환자의 상태를 평가하는데 이용하고자 하는 시도가 있어왔다.

기관지 천식의 진단에 있어서 PFT는 거의 필수적이라 할 수 있다. 기관지 천식 환자들은 증상에 따라 PFT상 다양한 정도의 폐쇄성 환기장애의 소견을 보이는데 기관지 천식 발작과 발작 사이의 무증상 기간에는 정상적으로 나타날 수도 있다. 그러나 PFT상 폐쇄성 환기장애의 소견은 기관지 천식에서만 나타나는 소견이 아니기 때문에 그 자체만으로 기관지

Table 8. The Serum Levels of IL-4, IL-5, IFN-γ by Chuongsangboha-tang in Bronchial Asthma (Patient Group).

Cytokine	Before treatment	After treatment	P-value**
IL-4(pg/ml)	0.215±0.114	0.203±9.218	ns
IL-5(pg/ml)	5.926±3.226	5.954±2.287	ns
IFN-γ(pg/ml)	9.014±3.784	8.303±2.832	0.006

* IL-4, IL-5, IFN-γ : mean±standard deviation

** Statistical significance test was done by paired t-test

ns : non-significant

천식을 진단 할 수는 없으며, 그러한 폐쇄성 환기장애의 소견이 기관지 확장제 흡입후에 어느 정도 이상으로 호전이 되는지, 즉 가역성이 있는지를 확인하는 것이 더욱 진단가치가 있다. 구체적으로 말하자면 천식증상이 있을 때 기관지 확장제를 흡입하여 FEV_{1.0}이 15% 이상 증가되거나, PEF이 25% 이상 증가를 보이면, 가역적인 기도폐쇄가 있는 것으로 간주하고 기관지천식을 의심할 수 있다²⁸⁾. 폐기능 검사는 천식환자의 진단과 함께 폐쇄성 환기장애의 정도를 측정하므로써 기관지 천식의 치료효과를 판정하는 중요한 검사방법으로 사용되고 있다^{29,30)}. 그러나, 폐기능 검사는 환자의 기능장애를 직접적으로 반영하지는 않으며, 한 시점에서의 측정치이므로 이를 직접적으로 비교 반영하여 천식환자의 상태변화 및 전반적인 환자상태를 파악하는 것은 적절치 않을 수 있다³¹⁾. 따라서 이러한 단점을 보완할 수 있고 천식환자의 전반적인 상태 변화를 판정하는데 설문지를 통한 기관지 천식환자의 삶의 질 평가를 이용하는 것이 필요할 것으로 판단되었다.

QLQAKA의 종합점수의 변화가 0.5이상일 경우 유의한 차이(minimal important difference)가 있는 것으로 보고, 0.5-1.0 일 경우에는 상당한 변화가, 그리고 1.0이상 차이가 날 경우에는 천식 상태에 매우 큰 변화가 있는 것으로 판정할 수 있다³¹⁾.

淸上補下湯 투여전과 투여 4주 후에 실시한 폐기능 검사 결과는 다음과 같다. 대상환자들의 FVC%는 투여후 치료전에 비하여 증가하였으나 통계적으로 유의성은 없었다. 대상환자들의 FEV_{1.0}%, PEFR%는 투여후 통계적으로 유의성있는 증가를 나타내었다(Table 3). 이는 淸上補下湯이 폐기능을 개선시키는 효과가 있음을 나타내는 것이다.

淸上補下湯 투여전과 투여 2주, 4주후에 설문지(QLQAKA)를 통하여 증상의 변화를 살펴보았다. QLQAKA의 종합점수 투여 2주후 유의성 있는 상승을 하였고 투여 4주후에도 유의성 있는 상승을 하였다. 여기에서 우리는 淸上補下湯 투여후 전반 2주동안의 변화가 후반 2주동안의 변화보다 더욱 큰 것을 관찰할수 있었다. 그리고 전반 2주동안은 종합점수의

평균치가 0.5점이상 상승하였으나 후반 2주동안은 0.5점이상 상승하지 못하였다. 이것은 淸上補下湯이 허증의 치료약으로 효과가 늦게 나타날 것이라는 기존의 한의학적인 속설과는 전혀 상반된 결과라 하겠다(Table 4).

기관지천식 환자에서 병의 활동성을 알아보기 위한 표지자로서 말초혈액내 호산구수 및 혈청 IgE 농도에 대하여는 과거로부터 많은 연구가 진행되어 왔는데, 호산구의 경우 천식의 중요한 작용세포로서 알려져 있으며 말초혈액중 호산구수는 천식의 활동성의 지표로서 증상의 정도와 관련성³²⁾이 있으며, 기관지 과민성의 호전과 함께 감소되는 것으로 알려져 있다.

IgE는 아토피 환자에 있어서 1형 면역반응에 의한 기관지 천식의 유발에 있어서 중요한 역할을 하며, 원인 항원과 결합하여 감각된 비만세포를 활성화 시키므로써 증상을 초래한다. 혈청 IgE 농도는 아토피 환자에서 증가되어 있으며 활동성의 증가와 말초혈액내 농도사이에는 연관성이 없다고 하지만, 기관지 세척액내에는 기관지과민성의 감소와 함께 특이 IgE 항체의 감소를 증명³³⁾하였었다.

본 연구에서도 총호산구수 및 IgE의 변화는 정상 대조군에 비해 천식환자군에서 유의성있게 증가하여 기관지 천식환자에서의 호산구 및 IgE의 증가를 확인하였다(Table 5). 淸上補下湯 투여전후에 있어서 기관지 천식환자에서의 호산구수 및 IgE의 변화에는 유의성이 인정되지 않았다(Table 6).

최근 천식의 발생기전과 그 치료과정에 대한 연구로 분자생물학적 실험기법을 도입하였고, 이러한 연구방법은 염증반응이나 면역에 관여하는 여러 cytokines과 chemokines의 증감을 관찰함으로써 세포 단계에서의 조직손상 및 치유과정을 설명하고 있다³³⁾.

천식의 병인에 관여하는 세포는 eosinophil, mast cell, airway epithelial cell 등 여러 가지가 있지만 이중 T helper(Th) 림프구는 cytokine을 분비하여 기도의 염증반응을 조절하는 중요한 역할을 하고 있다³⁴⁾. Th 림프구는 cytokine의 분비양상에 따라 Th1, Th2 림프구로 나뉘어진다. Th1 림프구는 주로 IL-2, IL-12,

IFN- γ 를 생산하며 지연형 과민반응(delayed type hypersensitivity), 결핵균이나 바이러스에 대한 방어 작용, 종양에 대한 숙주 반응에 관여한다. Th2 림프구는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10등을 생산하며 즉시형 과민 반응, 기관지 천식과 같은 알레르기성 질환, 기생충 감염에 대한 방어작용 등에 관여한다. Th1 림프구와 Th2 림프구는 서로拮抗作用을 나타내어 Th1림프구의 기능이 증가되면 Th2림프구의 기능이 억제되는 현상이 관찰되며, 알레르기성 氣管支 喘息 환자의 기관지폐포세척액(BALF, bronchoalveolar lavage fluid)에서는 Th2 림프구의 기능이活性化됨이 관찰되고 있다.

1986년 Mosmann은 쥐에서 Helper T cell의 두가지 subtype이 존재함을 발견³⁵⁾하였고 천식을 Th2세포반응의 증가와 Th1세포반응의 감소에 기인하는 것³⁵⁾으로 인식한 이후 천식의 병리기전을 1989년 Mosmann³⁵⁾이 최초로 'Th2 hypothesis'에 의해 설명하였고 이후 계속적인 지지를 받아 오게 되었다.

IL-4는 Th2 림프구에서 생성되어 B 림프구를 활성화시켜 IgE의 생산을 증가시킨다고 보고되었으며 생체내 실험에서 항 IL-4 항체나 IFN- γ 에 의해 IL-4의 존성 IgE 생성이 차단된다고 하였다. IL-5는 Th2 림프구에서 생성되어 호산구증가증을 초래하는 주요한 cytokine이다. IL-5는 또한 성숙한 호산구를 활성화시키고, 그들의 수명을 연장하며, 염증부위에서의 축적에 기여한다. IL-5가 결핍된 mice에서는 알려진 침범에 대한 반응에서 어떠한 폐호산구증가증(pulmonary eosinophilia)이 나타나지 않았다. 즉 기관지 천식의 호산구성 기도염증을 일으키는 중요한 cytokine으로 작용한다. IFN- γ 는 Th1 림프구에서 생성되어 항바이러스 작용을 가지고 있을 뿐 아니라 class II MHC 생산물을 증가시키고 CD23의 표현을 감소시킨다. 또한 IL-4의 작용을 길항하여 IgE 생성을 억제하는 것으로 알려져 있다.

본 연구에서도 기관지천식환자군이 정상대조군에 비하여 혈청내 IL-4, IL-5치는 통계적으로 유의하게 높은 경향을 보였다. 또한 혈청내 IFN- γ 는 기관지 천식환자군에서 정상대조군에 비해 통계적으로 유의하

게 낮은 경향을 보였다(Table 7). 기관지 천식환자들의 혈청내 IL-4, IL-5는 투약후 투약전에 비하여 통계적으로 유의성 있는 변화를 보이지 못하였다. IFN- γ 는 4주간의 淸上補下湯 투약후 투약전에 비하여 통계적으로 유의성 있는 감소를 나타내었다(Table 8).

이번 연구에서는 기관지 천식환자군에서 정상대조군에 비하여 IL-4, IL-5가 유의성 있게 증가되어 있어 Th2 림프구의 기능이 증가되어 있음을 확인 할 수 있었고 기관지 천식환자군에서 정상대조군에 비하여 IFN- γ 가 유의성 있게 감소 되어 있어 Th1 림프구의 기능이 감소되어 있음을 확인 할 수 있었다.

기존의 학설로 보건대 IFN- γ 는 IL-4 매개성 IgE 생성을 억제하는 작용을 나타내는 것으로 알려져 있었는데 이 학설과는 상충되는 연구결과도 있었다. In vitro에서 IFN- γ 가 말초혈액 대형핵구 및 단핵세포 의한 독성 산화물 생성을 증가시킨다는 보고도 있었고 Leukotrine(LTC4)분비를 증가시킨다는 보고³⁶⁾도 있었다. 그리고 IFN- γ 가 β -adrenoceptor 기능을 억제하는 작용도 있다는 보고³⁶⁾도 있었다. 이를 통해서 우리는 IFN- γ 가 기도의 염증반응에서 염증성 사이토카인으로 작용할수도 있다는 것을 알수 있다. 이는 천식환자의 혈중 및 BALF 내의 IFN- γ 의 농도가 정상인에 비해 증가 되어 있었다는 보고³⁶⁾와 천식환자의 BALF 내의 T 세포는 정상인과 아토피성 비염환자에 비하여 많은 양의 IFN- γ 를 생산한다는 보고³⁶⁾에서 증명된다. 또한 Pulmonary immune response에서 IFN- γ 를 생산하는 T 세포가 증가해 있음을 보고한 바이다. 이를 통해 보건대 IFN- γ 가 기관지 천식환자의 증상 호전에 따라 감소할 가능성을 조심스럽게 예측해 볼 수도 있다. 이는 이미 천식증상의 호전에 따라 IFN- γ 의 농도가 감소한다는 보고가 있었다.

그러나 본 연구에서 천식환자는 淸上補下湯 투여 전 정상대조군에 비하여 IL-4, IL-5는 유의성 있게 증가하여 있었고 IFN- γ 는 유의성 있게 감소하여 있었다. 淸上補下湯 투여후 IL-4, IL-5는 별다른 변화를 관찰할 수 없었으나 IFN- γ 는 유의성 있게 감소하였는데, 이미 감소되어 있던 IFN- γ 가 천식증상의 호전과 함께 더욱 유의성 있게 감소하였다.

이 연구의 결과 淸上補下湯은 기관지천식환자에서 폐기능을 호전시키고 천식환자의 전체적인 삶의 질을 개선하는 데 효과가 있으며 기도의 염증성 변화를 호전시키는 것으로 판단되었다.

본 연구에서 치료기간을 4주간으로 설정함으로써 장기간 투여시의 효과를 검증할 수 없었던 아쉬움이 있다. 따라서, 향후 임상연구에서 좀 더 많은 대상자와 치료기간으로 연령별차이, 투약기간별 효능비교 등을 통하여 가장 적절한 투약일수의 산정과 투약후의 약효의 지속기간에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다. 또한 앞으로 淸上補下湯의 치료기전에 대한 연구로서 in vivo에서의 보다 많은 분자생물학적인 연구를 통하여 새로운 재제개발을 위한 시도가 필요할 것으로 생각된다.

결론

본 연구에서는 지속성 만성 천식환자에서 淸上補下湯을 1달간 투여함으로써 PFT 및 QLQAKA상의 미있는 호전을 보였다. 특히 투약중 초기2주 동안 QLQAKA의 변화폭이 큼을 알수 있었고 이는 淸上補下湯이 虛證의 대표적인 치료처방으로 효과가 더디게 나타날 것이라는 기존의 한의학적 속설과는 전혀 다른 결과로 기관지 천식의 발병초기 또는 급성기나 실증에도 응용하여 치료효과를 나타낼수 있는 가능성이 있다고 하겠다.

淸上補下湯 투여후 총호산구 및 혈중 총IgE 및 IL-4, IL-5의 의미 있는 변화는 관찰하지 못하였지만 기관지천식환자군과 정상대조군에서는 총호산구 및 혈중 총IgE 및 IL-4, IL-5, IFN- γ 의 의미 있는 차이를 관찰할수 있었기에 in vivo상에서의 Th2 hypothesis은 아직까지 유효한 것으로 판단된다.

본 연구를 통하여 淸上補下湯의 지속성 만성 천식환자에서 PFT 및 QLQAKA의 호전을 위하여 임상에서 보다 많은 활용이 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Busse WW, Horwitz RJ, Reed CE. Asthma In. Middleton E, Jr, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Jr, Busse WW. Allergy principles & practice. 5th ed. St. Louis: Mosby. 1998:838-858.
2. McFadden ER, Jr. Asthma In. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. International edition: McGraw-Hill. 2001:1456-1463.
3. 통계청. 1996년 사망원인 통계연보. 서울:문진사. 1997:150-151.
4. 전국한의과대학 폐계내과학교실 편저. 東醫肺系內科學. 서울:한문화사. 2002:192-199,320-331.
5. 許 凌. 東醫寶鑑. 서울:南山堂. 1989:445,560.
6. 龔 廷賢. 壽世保元. 北京:人民衛生出版社. 1994:169-70.
7. 정승기. 加味淸上補下湯이 천식에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 대한한의학회지. 1991;12(1):118-38.
8. 권혁성, 정희재, 이형구, 정승기. 淸上補下湯이 알레르기 천식의 호흡양상과 기관조직에 미치는 영향. 경희한의대논문집. 1999;22(1):203-15.
9. 이준우, 정희재, 정승기, 이형구. 소청룡탕이 알레르기 천식 모델 흰쥐의 BALF내 면역세포에 미치는 영향. 경희의학. 2001;17(2):242-253.
10. 김진주, 정희재, 정승기, 이형구. 맥문동탕과 정친화담강기탕이 알레르기 천식모델 흰쥐의 BALF내 면역세포 및 혈청 IgE에 미치는 영향. 한의학회지. 2002;23(1):37-49.
11. 柳旭相, 鄭熙才, 鄭昇杞, 李珩九. 麥門冬湯이 알레르기 喘息의 呼吸樣相과 氣管組織에 미치는 影響. 第5回 韓·中學術大會發表論文集. 1999;3-13.
12. 趙英敏, 鄭熙才, 鄭昇杞, 李珩九. 小青龍湯이 알레르기 喘息의 呼吸樣相과 氣管組織에 미치는 影響. 慶熙醫學. 1999;15(1):78-89.
13. 車恩秀, 鄭熙才, 鄭昇杞, 李珩九. 小青龍湯이 Asthma model 內의 Cytokine에 미치는 影響. 경희한의대논문집. 2000;23(1):71-88.
14. 白東鎮, 鄭熙才, 李珩九, 鄭昇杞. 解表二陳湯加減方이

- Asthma model 内の Cytokine에 미치는 影響. 대한한의학회지. 2000;21(3):3-13.
15. 주창엽, 황우석, 허태석, 정희재, 정승기, 이형구. 육미지황탕합사백산과 상백피가 인간 기관지상피세포의 IL-6, IL-8, GM-CSF mRNA level에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2001;22(3):415-422.
 16. 이형철. 사람 Mast cell에서의 케모카인에 대한 白蓮治哮湯의 效果. 경희대학교 대학원. 2002.
 17. National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH. Expert panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. 1997.
 18. 한동하, 주창엽, 허태석, 정희재, 정승기, 이형구. 한방 치료에 따른 천식환자의 삶의 질에 대한 임상적 평가. 대한한방내과학회지. 2000;21(4):575-581.
 19. 허태석, 황우석, 주창엽, 정희재, 이형구, 정승기. 소청룡탕이 기관지천식 환자의 폐기능과 삶의 질에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2001;22(4):1-12.
 20. 황우석, 정희재, 주창엽, 이재성, 이경기, 이형구, 정승기. 소청룡탕치료 기관지천식환자의 혈액내 호산구수와 혈청IgE 및 T림프구아형의 변화. 대한한방내과학회지. 2002;23(1):83-90.
 21. 정승기, 허태석, 황우석, 주창엽, 김영우, 정희재. 小青龍湯이 기관지천식 환자의 혈청 IL-4, IL-5, IFN- γ 변화에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2002;23(2):70-77.
 22. 한용철. 임상호흡기학. 서울:일조각. 1998:208-210
 23. 王肯堂. 證治準繩(一). 北京:人民衛生出版社. 1991:390-391.
 24. 吳謙. 醫宗金鑑(中). 서울:大成文化社. 1991:390-391.
 25. 林佩琴. 類證治裁. 서울:成輔社. 1980:110.
 26. 葉天士. 臨證指南醫案. 서울:翰成社. 1982:299-300.
 27. 全國韓醫科大學本草學教室. 本草學. 서울:永林社. 1991:121-5,135-6,334-5,448-9,540-1,581-2,622-3.
 28. Smith HR, Irvin CG, Cherniak RM. The utility of spirometry in the diagnosis of reversible airways obstruction. Chest. 1992;101:1577.
 29. 민경업, 조상현, 김유영. 기관지천식에서 부테소나이드 흡입제의 치료효과. 알레르기. 1997;17(1):49-57.
 30. 양동규, 김영삼, 안철민, 고원기, 장준, 김성규등. 천식 환자에서 Fluticasone propionate와 Beclomethasone dipropionate의 치료효과 비교. 결핵 및 호흡기질환. 1999;47(5):629-41.
 31. 박중원, 조유숙, 이순영, 남동호, 김윤근, 김동기등. 한국 성인 기관지천식 환자의 삶의 질 평가를 위한 설문 의 유용성 평가를 위한 다기관 연구. 천식 및 알레르기. 2000;20(3):467-79.
 32. 김상훈, 고형기, 강윤정, 성운업, 박인원, 최병휘. 기관지천식 환자에서 Disodium Cromoglycate 흡입치료 후의 말초혈액 호산구 수와 IgE 치의 변화. 알레르기. 1995;15(2):230-4.
 33. Carlos AG, Carlos ML, Conceisao SM, Alcinda M. Cytokines and asthma. J Investig Allergol Clin Immunol. 1997;7(5):270-3.
 34. Holgate ST. Asthma and allergy-disorders of civilization?. QJ. Med. 1998;91:171-184.
 35. Sundeep S, Salvi K, Suresh Babu, Stephen T. Holgte. Is Asthma Really Due to a Polarized T Cell Response Toward a Helper T Cell Type 2 Phenotype?. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:1343-1346.
 36. 박수영, 조영주. 내인성 천식 및 외인성 천식환자의 CD8양성세포에서 interleukin4 및 interferon gamma 생산. 천식 및 알레르기. 2001;21(1):65-72.