

清上補下湯의 기관지천식환자에 대한 스테로이드 절약효과

황우석, 최준용, 이재성, 주창엽, 정희재, 이형구, 정승기

경희대학교 한의과대학 폐계내과학교실

The Steroid Sparing Effects of *Cheongsangboha-tang* in Asthmatic Patients

Woo-Suck Hwang, Jun-Yong Choi, Jae-Sung Lee, Chang-Yeop Ju, Hee-Jae Jung,
Hyung-Koo Rhee, Sung-Ki Jung

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

Background : In recent years, the glucocorticoid hormone has become a fundamental medication for asthma. However, a long period of hormone administration will result, in general, side effects on many body parts as well as hormone dependence, which has become a serious problem for western physicians.

Objectives : We aimed to identify the clinical effects of *Cheongsangboha-tang* and the steroid sparing effects of *Cheongsangboha-tang* on.

Materials and Methods : A subject group consists of 36 asthmatics who had been treated with *Cheongsangboha-tang* for four weeks. *Cheongsangboha-tang* is a herbal decoction, which has been used of the traditional therapeutic agent of asthma.

PFT, QLQAKA, blood eosinophil, serum IgE, Serum IL-4, IL-5, IFN- γ were checked before and 4weeks after the treatment.

Results : The only FVC% in ICSG among asthmatic patients was increased significantly compared to NICSG. Treatment of *Cheongsangboha-tang* for four weeks resulted in significant increase in QLQAKA. The NICSG treated with *Cheongsangboha-tang* for four weeks were no significant difference in the blood eosinophil, serum IgE, IL-4 and IL-5. The PFT and QLQAKA in NICSG were increased significantly after 4 weeks treatment. But the serum IFN- γ in NICSG was decreased significantly after 4 weeks treatment. Discontinuation of treatment with inhaled corticosteroid in ICSG resulted in insignificant changes in PFT, the blood eosinophil, the serum IgE, IL-4, IL-5 and IFN- γ and significant increase in QLQAKA. As a result, 8 of 13 cases were cured with hormones completely and the rest of ICSG reduced the dose of ICS.

Conclusions : This study shows that *Cheongsangboha-tang* has the effects on the improvement of pulmonary function and cures asthmatic patients. These findings demonstrate that *Cheongsangboha-tang* has the steroid sparing effect. Some satisfactory therapeutic results have been obtained in treating hormone-dependent asthma by *Cheongsangboha-tang*. However, the concept and mechanism of hormone-dependent asthma have not been fully defined yet, and the standard for judging therapeutic effects have not been established. Obviously further researches concerning all these are still necessary.

Key Words: *Cheongsangboha-tang*(Qingshangbuxia-tang), asthma, steroid sparing effect, cytokines

- 접수 : 2002년 9월 23일 · 채택 : 2002년 10월 19일
- 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)

I. 緒 論

기관지 천식은 가역적인 기도폐색과 기관지 과민성, 기도의 부종, 호산구성-림파구성 염증을 특징으로

하는 복합적인 임상증후군을 말한다¹. 기관지 천식은 임상적으로 발작적인 호흡곤란, 기침, 천명음 등의 소견을 보이며 이러한 증상은 간헐적으로 발생하고, 급성악화와 무증상의 기간이 섞여 나타난다².

면역학과 분자생물학 분야의 발전과 기관지폐포세척술 개발 및 천식 환자의 기관지에 대한 병태생리학적 연구결과에 따라 1990년 이후부터 '천식은 기도과민성 때문에 일어나는 가역성 기도폐쇄'라는 관점에서 '천식은 기도의 만성 염증성 질환으로 기도폐쇄가 비가역적일수도 있다'라는 입장으로 바뀌게 되었다³.

1997년 NIH분류⁴와 1998년 개정된 National Heart, Lung, and Blood Institute와 World Health Organization의 천식관리 가이드라인⁵(Global initiative for asthma, 이하 GINA guideline)은 천식의 증상에 따라 네단계로 나누고 2단계이상에서는 low dose inhaled corticosteroid(이하 ICS)의 사용을 1차선택약으로 추천하고 있다. 따라서 양방에서는 그간 스테로이드를 대체하거나 스테로이드 용량을 줄이수 있는 약제 개발을 위하여 수 많은 연구가 있어왔다^{6,8}.

한편 한의학에서는 기관지 천식을 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 인식하였다^{9,10}.

기관지 천식치료에 경희의료원 한방5내과에서 병용하는 淸上補下湯은 龔¹¹의 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¹²시키는 효능이 있어 上氣 喘息 咳嗽 痰涎上壅 등 症이 있는 폐질환의 치료에 응용되고 있으며⁹, 이에 대한 연구로 權 등¹³은 淸上補下湯이 Allergy천식의 호흡양상과 기관조직에 미치는 영향에 대하여 보고하였고, 鄭 등¹²은 加味淸上補下湯이 천식에 효과가 있음을 보고한 바 있다.

최근 한의계의 천식에 대한 연구에서 주목할 것은 한¹⁴, 허¹⁵, 황¹⁶, 정¹⁷ 등에 의하여 기관지천식환자에게 한약을 복용시킨후 임상효과를 객관적으로 검증하는 시도가 있었다는 것이다.

저자는 이번 임상연구를 통하여 기관지 천식환자

들이 실제 임상에서 ICS를 사용하고 있는지 조사하였고 淸上補下湯이 ICS 용량을 줄일수 있는가 하는 부분에 대하여 주목하였다. 일본 및 중국에서는 기관지천식 치료에 있어서 양방과 한방의 병용치료를 같이 하는 것을 추천^{18,20}하고 있다. 실제로 임상에서 한방치료를 병용한 경우 스테로이드 용량을 줄여 쓰면서도 기관지천식 환자를 효율적으로 관리할수 있었고 관해기에 이르게 되는 경우도 아주 높은 것으로 보고²¹⁻²³된바 있으나 국내에서는 아직 보고된바 없었다. 이에 저자는 淸上補下湯의 steroid sparing effect(스테로이드 절약효과)에 대하여 다음의 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 本 論

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. 이중 남자는 15명, 여자는 21명이었으며 환자 모두에게 4주간 淸上補下湯 전탕액을 투여하였다. 36명의 대상자중 모두 중도 탈락됨이 없어서 36명 모두를 최종분석에 활용하였다. 모든 대상환자들에게는 미리 본 임상연구의 취지를 충분히 설명하고, 소정양식의 임상연구 참여 동의서를 배부하여 이에 서명하게 하였다. 이중 청상보하탕 치료전 2달이상 지속적으로 ICS를 복용하였던 환자를 스테로이드 투여군으로 분류하였다.

2) 약제

환자군(이하 Patient Group)에 대하여 淸上補下湯을 1일 2첩 煎湯하여 식후 1시간 3회 분복, 4주간 투여하였다. 淸上補下湯은 경희의료원 한방병원에서

구입 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, 4주 후에 3차례에 걸쳐 설문지를 작성하고 약물 투여전과 4주 후에 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 IgE는 Abbott IgE Eia kit(Abbott Laboratories, Chicago, U.S.A.)로 측정하였고, 혈액는 총 호산구수는 Hinkelman 용액으로 희석후 Neu-Bauer chamber에서 측정하였다.

3) 혈청내 IL-4, IL-5, IFN- γ 의 측정

환자군과 대조군에서 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) ICS 사용량의 측정

ICS를 사용하던 환자중 한방치료를 받는 동안 ICS 사용을 중지하기를 원하는 환자들에게 설문지를 나누어 준뒤에 집에서 하루에 흡입하는 양을 기록하여 오도록 하였다.

5) 통계처리 방법

淸上補下湯 투여전의 스테로이드 투여군(이하 ICSG)과 비투여군(이하 NICSG)의 비교는 항목별로 Mann-Whitney U-test로 검정하였다. ICSG과 NICSG에서의淸上補下湯 투여전후의 변화는 항목별로 Wilcoxon Singed Rank Test 로 검정하였다. 각 결과는 각 결과는 평균 \pm 표준편차로 표시하였고 SPSS 10.0 프로그램을 이용하여 검정하였으며, 각각의 경우 통계적 유의성은 p값이 0.05 미만으로 하였다.

Table 1. Composition and Dosage of Cheongsangbohantang(淸上補下湯)

Herb	Scientific Name	Dose(g)
熟地黃	<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>Fritillarriae 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>Pinelliae 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

III. 結果

1. 환자군의 특성

淸上補下湯을 투여한 대상환자의 성별 분포는 남자 15명, 여자 21명으로 여자가 많았고 평균연령은 49.53 \pm 13.69세 였다. 10대가 2명, 20대가 1명, 30대

가 2명, 40대가 8명, 50대가 6명, 60대가 3명, 70대가 2명이었다(Table 2).

대상환자중 ICSG는 13명이었고 NICSG는 23명이었다. ICSG 13명중 여자는 6명이고 남자는 7명이었다. 평균나이는 46.69±16.09세이었다. NICSG 23명중 여자는 15명이고 남자는 8명으로 여자가 많았고 평균나이는 51.13±12.23세이었다. ICSG와 NICSG 간의 성별과 나이에서 통계적으로 유의한 차이는 나지 않았다.

NICSG의 FVC%는 73.04±17.80%이고 ICSG는 86.15±16.84%으로 ICSG가 높은 경향을 나타내었고 통계적으로 유의성이 있었다(p<0.05). NICSG의 FEV1.0%는 58.17±19.17%이고 ICSG는 72.23±23.47%으로 ICSG가 높은 경향을 나타내었으나 통계적으로 유의성은 없었다. NICSG의 PEFR%는 55.30±20.01%이고 ICSG는 65.85±24.62%로 ICSG가 높은 경향을 나타내었으나 통계적으로 유의성은 없었다. NICSG의 QLQAKA는 2.54±0.78이고 ICSG의 QLQAKA는 2.92±0.625로 ICSG이 높은 경향을 나타내었으나 통계적으로 유의성은 없었다(Table 3).

2. 폐기능의 변화

1) NICSG

NICSG는 FVC%는 치료전 73.04±17.80%에서 치료후 77.43±16.64%로 유의하게 증가하였고(p<0.05),

FEV1.0%는 치료전 58.17±19.17%에서 치료후 65.61±20.24%로 유의하게 증가하였으며(p<0.05), PEFR%도 치료전 55.30±20.01%에서 치료후 65.21±26.54%로 유의성하게 증가하였다(p<0.05)(Table 4).

2) ICSG

ICSG는 FVC%는 치료전 86.15±16.84%에서 치료후 86.31±18.92%로 유의한 변화가 없었으며, FEV1.0%는 치료전 72.23±23.47%에서 치료후 71.54±26.25%로 유의한 변화가 없었고, PEFR%도 치료전 65.85±24.62%에서 치료후 65.62±24.34%로 유의한 변화가 없었다(Table 4).

3. QLQAKA 설문 평가 결과

淸上補下湯 투여전과 투여후 2주, 4주후에 설문지(QLQAKA)를 통하여 증상의 변화를 살펴보았다. NICSG의 경우 淸上補下湯투여전 평균점수가 2.54±0.78점에서 투여2주후 3.16±0.78점으로 유의하게 상승하였고(p<0.05) 투여 4주후 3.31±0.76점으로 상승하였으나 통계적으로 유의성은 없었다. ICSG의 경우 淸上補下湯투여전 평균점수가 2.92±0.62점에서 투여 2주후 3.42±0.63점으로 유의하게 상승하였고(p<0.05) 투여4주후 3.57±0.57으로 유의하게 상승하였다(p<0.05)(Fig. 1).

4. 淸上補下湯치료에 의한 혈액내 총 호산구치의 변화

淸上補下湯 투여전과 투여 4주 후에 실시한 총호산구치의 검사 결과는 다음과 같다.

NICSG의 총호산구수는 투여전 404.35±278.76(/mm³)에서 투여 4주후 379.57±290.56(/mm³)로 감

Table 2. Clinical characteristics of study subjects

	Patient Group
Gender(male:female)	15:21
Age(Year)	49.53±13.69

Table 3. Clinical characteristics of study subjects in PFT and QLQAKA

	ICSG(n=23)	NICSG(n=13)	p-value**
Gender(male:female)	8:15	7:6	ns
Age(Year)	51.13±12.23*	46.69±16.09	ns
FVC(% of predicted)	73.04±17.80	86.15±16.84	0.034
FEV1.0(% of predicted)	58.17±19.17	72.23±23.47	ns
PEFR(% of predicted)	55.30±20.01	65.85±24.62	ns
QLQAKA	2.54± 0.78	2.92± 0.62	ns

* mean±standard deviation

** Statistical significance test was done by Mann-Whitney U-test

ns : non-significant

Table 4. Effects of *Cheongsangboha-tang* on PFT

		Before treatment	After treatment	p-value**
NICSG	FVC(% of predicted)	73.04±17.80*	77.43±16.64	0.023
	FEV1.0(% of predicted)	58.17±19.17	65.61±20.24	0.012
	PEFR(% of predicted)	55.30±20.01	65.22±26.54	0.003
ICSG	FVC(% of predicted)	86.15±16.84	86.31±18.92	ns
	FEV1.0(% of predicted)	72.23±23.47	71.54±26.25	ns
	PEFR(% of predicted)	65.85±24.62	65.62±24.34	ns

* mean ± standard deviation

** Statistical significance test was done by Wilcoxon Signed Ranks Test

ns : non-significant

Table 5. The Eosinophil counts by *Cheongsangboha-tang* in Bronchial Asthma

Eosinophil counts(/mm ³)		Before treatment	After treatment	p-value**
NICSG		404.35±278.76*	379.57±290.56	ns
ICSG		430.77±309.26	553.84±659.06	ns

* mean ± standard deviation

** Statistical significance test was done by Wilcoxon Signed Ranks Test

ns : non-significant

Table 6. The Serum IgE by *Cheongsangboha-tang* in Bronchial Asthma

Serum IgE(IU/ml)		Before treatment	After treatment	p-value**
NICSG		366.30±619.32*	328.00±539.45	ns
ICSG		247.69±276.58	277.31±388.17	ns

* mean ± standard deviation

** Statistical significance test was done by Wilcoxon Signed Ranks Test(NICSG, ICSG)

ns : non-significant

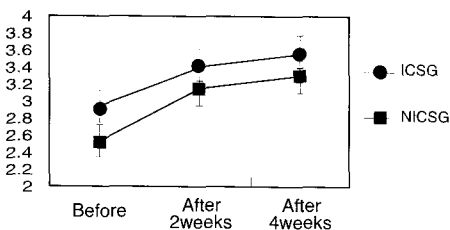


Fig. 1. Effects of *Cheongsangboha-tang* on QLQAKA.

소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다.

ICSG의 총호산구수는 투여전 430.77±309.26 (/mm³)에서 투여 4주후 553.84±659.06(/mm³)로 증가하였으나 통계적으로 유의하지 않았다.(Table 5)

5. 淸上補下湯치료에 의한 혈청내 IgE 치의 변화

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

NICSG의 IgE치는 투여전 366.30±619.32(IU/ml)에서 투여 4주후 328.00±539.45(IU/ml)로 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다.

ICSG의 IgE치는 투여전 247.69±276.58(IU/ml)에서 투여 4주후 277.31±388.17(IU/ml)로 증가하였으나 통계적으로 유의하지 않았다.(Table 6)

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

1) NICSG

NICSG의 혈청내 IL-4는 투여 전 0.219±0.141 (pg/ml)에서 투여 4주후 0.203±9.218(pg/ml)로 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다. IL-5는 투여 전 6.248±3.862(pg/ml)에서 투여 4주후 6.001±1.871(pg/ml)로 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았으며, IFN-γ는 투여 전 9.261±4.623(pg/ml)에서 투여 4주후 8.398±3.498(pg/ml)로 통계적으로 유의하게 감소하였다 (P<0.05)(Table 7, Fig. 2).

2) ICSG

ICSG의 혈청내 IL-4는 투여전 0.209±3.622 (pg/ml)에서 투여 4주후 0.194±3.622(pg/ml)로 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다. IL-5는 투여

Table 7. The Serum Levels of IL-4, IL-5, IFN- γ by *Cheongsangboha-tang* in Bronchial Asthma

	Cytokine	Before treatment	After treatment	p=value**
NICSG	IL-4(pg/ml)	0.219±0.141*	0.200±7.621	ns
	IL-5(pg/ml)	6.248±3.862	6.001±1.871	ns
	IFN- γ (pg/ml)	9.261±4.623	8.398±3.498	0.013
ICSG	IL-4(pg/ml)	0.209±3.622*	0.194±3.622	ns
	IL-5(pg/ml)	5.355±1.565	5.862±2.971	ns
	IFN- γ (pg/ml)	8.577±1.594	8.133±0.985	ns

* mean ± standard deviation

** Statistical significance test was done by Wilcoxon Signed Ranks Test

ns : non-significant

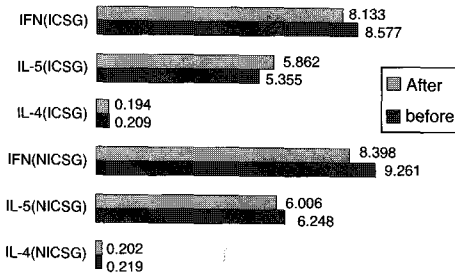


Fig. 2. Effects of *Cheongsangboha-tang* on IL-4, IL-5, IFN- γ .

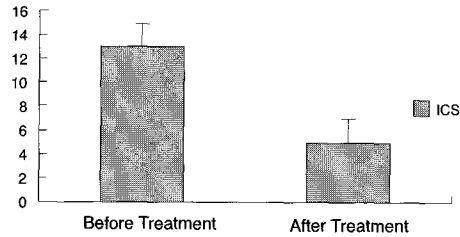


Fig. 3. Steroid Sparing Effects of *Cheongsangboha-tang*.

전 5.355±1.565(pg/ml)에서 투여 4주후 5.862±2.971(pg/ml)로 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았으며, IFN- γ 는 투여전 8.577±1.594(pg/ml)에서 투여 4주후 8.133±0.985(pg/ml)로 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다(Table 7, Fig. 2).

7. 清上補下湯에 의한 ICS사용자의 변화

清上補下湯 투여전에 13명의 환자가 ICS를 사용하였으나 청상보하탕 투여직후부터 13명의 환자 모두 ICS사용을 완전히 중단하였다. 이중 8명은 4주간의 투여기간동안 ICS의 완전한 중단에 성공하였으나 5명의 환자는 간헐적 사용을 하였으나 평소의 절반 이상을 감량하였다(Fig. 3).

IV. 考 察

기관지천식은 가역적 기도폐쇄, 기도염증반응, 기도과민반응을 특징으로 하는 질환이다. 기관지천식은 각종 기도 자극성 화학물질이 증가함에 따라 발병되는 가장 대표적인 호흡기 질환으로 인식되고 있

으며, 이는 여러 유인에 의하여 기관지 평활근의 비후와 기관지 점막과 점막하의 부종이 유발되어 기도가 광범위하게 수축되어 좁아지고 이에 따라 기도의 저항이 증가되어 호흡이 곤란해지면서 호기성 호흡 곤란 양상을 띄게 되는 가역적인 기관지의 과민 반응이라 할 수 있다^{9,24}.

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 맞춰왔다.

1997년 NIH분류⁹와 1998년 개정된 GINA guideline²⁴은 천식의 증상에 따라 네단계로 나누고 이에 대한 단계별치료를 하여 long term control과 quick relief를 목표로 치료한다. 1단계에서는 quick relief 약물을 투여하고 2단계에서는 long term control 약물과 low dose ICS를, 3,4단계에서는 ICS의 용량을 늘리던지 다른 long term control 약물을 첨가하여 치료를 한다는 것이다. 2단계이상의 지속적인 천식에서는 ICS의

사용을 1차선택약으로 추천하고 있다. 모든 의사들에게 3단계 및 4단계의 천식환자에서는 스테로이드 용량을 어떻게 하면 소량만 쓰면서도 환자의 증상완화 및 기관지천식을 관리해 나갈 것인가 하는 것이 가장 큰 문제였기에 스테로이드를 대체하거나 스테로이드 용량을 줄일 수 있는 약제 개발을 위하여 수 많은 연구⁶⁻⁸가 있어왔었고, 연구결과 현재까지 스테로이드를 대체할 수 있는 약제는 개발하지 못하였으나 현재는 Anti-Leukotrine agent 및 Long acting beta2 agonist의 병용이 스테로이드 용량을 줄일 수 있는 방법으로서 적극 추천되고 있는 실정이다.

한편, 기관지천식은 한의학에서는 喘鳴有聲하고 呼吸急促한 것을 특징으로 하는 증후군으로 인식하고 있다⁹.

淸上補下湯은 1615년에 저술된 龔¹¹의 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, 瓜蒌仁 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 澤瀉는 滲濕利水며, 五味子是 收斂의 효능이 있다^{12,25}.

연구결과 淸上補下湯 투여전 ICSG는 FVC%는 NICSIG보다 통계적으로 유의성 있게 높았고 FEV_{1.0}%, PEFR%, QLQAKA는 ICSG이 NICSIG에 비하여 높은 경향을 나타내었으나 통계적으로 유의성은 없었다(Table 3).

NICSIG는 淸上補下湯 투여후에 투여전에 비하여 FVC%, FEV_{1.0}%, PEFR% 모두 통계적으로 유의성 있는 증가를 나타내었다. 그러나 ICSG는 淸上補下湯 투여후에 투여전에 비하여 FVC%, FEV_{1.0}%, PEFR% 모두 통계적으로 유의성 있는 변화가 없었다(Table 4).

淸上補下湯 투여전과 투여후 2주, 4주후에 설문지(QLQAKA)²⁶를 통하여 증상의 변화를 살펴보았다. QLQAKA결과 평균의 변화가 0.5이상일 경우 유의한 차이가 있는 것으로 보고 0.5-1.0일 경우에는 상

당한 변화가 있는 것으로 본다. NICSIG의 경우 淸上補下湯 투여 2주후 유의성 있는 상승을 하였으나 투여 4주후에는 상승하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의성은 없었으며 ICSG의 경우 투여 2주후 유의성 있는 상승을 하였고 투여 4주후에도 유의성 있는 상승을 나타내어 淸上補下湯 투여후 전반 2주동안의 변화가 후반 2주동안의 변화보다 더욱 큰 것을 관찰할 수 있었다. 그리고 전반 2주동안은 종합점수의 평균치가 0.5점이상 상승하였으나 후반 2주동안은 0.5점이상 상승하지 못하였다. 이것은 ICSG와 NICSIG 모두에서 관찰할 수 있었는데 대부분의 허증의 치료 약이 어느정도의 치료기간이 필요하리라는 예상과 달리 淸上補下湯의 효능이 신속하게 나타나는 것을 볼 수 있었다(Fig. 1).

淸上補下湯 투여전후에 있어서 기관지 천식환자에서의 호산구수 및 IgE의 변화는 ICSG와 NICSIG에 있어서 淸上補下湯 투여전후에 통계적으로 유의할 변화는 관찰할 수 없었다(Table 5, 6).

천식의 병리기전을 'Th2 hypothesis'에 의해 설명하게 된 것은 1989년 Mosmann²⁷에 의해서이다. 1986년 Mosmann은 쥐에서 Helper T cell의 두가지 subtype이 존재함을 발견²⁶하였고 천식을 Th2세포반응의 증가와 Th1세포반응의 감소에 기인하는 것²⁷으로 인식한 이후 지속적인 인정을 받아 오게 되었다.

NICSIG에서는 淸上補下湯 치료전후 IL-4, IL-5는 유의할 변화를 관찰하지 못했으나 IFN- γ 는 투약후 투약전에 비하여 통계적으로 유의하게 감소하였다. 하지만 ICSG에서는 淸上補下湯 치료전후 IL-4, IL-5, IFN- γ 모두에서 통계적으로 유의할 변화를 관찰하지 못하였다(Table 7, Fig. 2).

이상에서 호산구수 및 IgE 및 IL-4, IL-5, IFN- γ 에서 淸上補下湯 투여 전후에 유의할 변화를 관찰하지 못하였으나 기존의 연구^{16,17}에서 살펴본 정상인들 비교해 보면 분명한 차이가 있음을 알 수 있다. 이는 여전히 'Th2 hypothesis' 유효함을 의미한다 하겠다. 그러나 임상에서 치료효과를 검증하기 위한 지표나 천식 증상의 활동성의 지표로 활용하기에는 충분하지 못한 부분이 있음을 의미하는 것으로 해석할 수 있다.

또한 NICSG에서 淸上補下湯 치료전후 관찰된 IFN- γ 의 유의한 감소는 아직까지 해석이 곤란한 부분이라 생각된다.

이 연구의 결과 ICSG은 淸上補下湯으로 치료전 폐기능 및 삶의 질이 모두 NICSG보다 더욱 높은 경향을 가지고 있었으나 통계적으로 유의성 있는 결과는 FVC%에서만 볼수 있었다. 이것은 최근 천식의 일차치료약제로 추천되고 있는 ICS의 효능에 의해 나타난 결과라 생각된다. 다만 淸上補下湯 투여후 ICSG은 삶의 질에서는 유의성 있는 호전을 보였으나 PFT상에서는 유의성 있는 변화를 보이지 못했다. 반면에 淸上補下湯 투여후 NICSG은 삶의 질 및 PFT상에서 모두 통계적으로 유의성 있는 변화를 보였다. 이것은 기존에 스테로이드를 투여받던 13명의 환자중 淸上補下湯 투여 직후부터 8명의 환자가 스테로이드 투여를 중단하였고 나머지 5명의 환자도 스테로이드 투여 용량을 감량한 것에 기인한 것으로 생각된다. 이를 통해 淸上補下湯이 steroid sparing effect를 가지고 있는 것이 확실할 것으로 추측된다.

왜냐하면 ICS사용하다가 중단하면 천식이 악화될 가능성이 있다. 기존의 여러 연구들은 4주내지 10주 동안 ICS로 천식을 조절하다가 이를 중단한 후 천식이 악화됨을 보고²⁹하였다. 특히 Krann등²⁹은 1일 400 μ g budesonide를 8주간 흡입치료후 budesonide를 중단하였을 때 2주이내에 기도 직경 및 기도과민성이 흡입치료 이전 상태로 되돌아 감을 보고하였다. Waalkens등³⁰은 2-3년간 budesonide로 장기간 흡입치료후 중단하였을 때도 천식 증상이 악화되고 FEV_{1.0} 및 PD20값이 증가됨을 보고하였다. 이는 budesonide를 사용하는 지속성 천식환자에서 budesonide의 중단은 사용기간에 관계없이 증상의 악화를 가져올 가능성이 많음을 시사하는 것이다.

물론 경증의 간헐성 천식에서는 ICS치료후 이를 갑자기 중단하더라도 중단전의 상태로 지속될 가능성^{31,32}이 많다. 하지만 ICSG가 치료전 FEV_{1.0}이 72.23%로서 중등증의 지속형 천식환자임에도 불구하고 ICS를 1달간 중지하거나 감량했음에도 불구하고 PFT상 淸上補下湯 투여전후 에 유의할만한 악화

가 없었다는 것과 QLQAKA는 오히려 통계적으로 유의성있는 상승을 하였다는 것은 淸上補下湯이 steroid sparing effect를 가지고 있을 것으로 추측되는 확실한 증거로 볼수 있다.

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. 왜냐하면 현재까지의 모든 연구결과는 기존의 또는 적은 양의 ICS로 규칙적으로 치료받는 것이 확실히 천식으로 인한 위급상황을 줄인다는 것을 명백하게 하고 있고 규칙적인 ICS사용이, 비록 적은 양이라도, 천식으로 인한 입원과 사망의 중요부분을 막는다는 것을 강하게 시사³³하기 때문이다. 그러므로 앞으로 淸上補下湯 및 기타 천식치료에 효과는 있는 한약처방에 대한 in vivo에서의 보다 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

V. 結 論

지속성 만성 천식환자에서 淸上補下湯을 4주간 투여함으로써 PFT 및 QLQAKA상 의미있는 호전을 보였다. 특히 투약중 초기2주 동안 QLQAKA의 변화폭이 큼을 알수 있었고 이대부분의 허증의 치료약이 어느정도의 치료기간이 필요하리라는 예상과 달리 淸上補下湯의 효능이 신속하게 나타나는 것을 볼수 있었다. 이는 淸上補下湯을 급성기나 발작기 기관지 천식치료에도 응용할수 있는 자료로 판단된다.

또한 淸上補下湯으로 치료받은 NICSG는 PFT 및 QLQAKA상 의미있는 호전을 보였고 ICSG에서는 淸上補下湯의 steroid sparing effect를 관찰할수 있었다.

본 연구를 통하여 淸上補下湯의 지속성 만성 천식환자에서 PFT 및 QLQAKA의 호전 및 steroid sparing effect을 위하여 임상에서 보다 많은 활용이 필요할 것으로 생각된다.

參考文獻

1. Middleton E, Jr, Ellis EF, Yunginger JW, Reed CE, Adkinson NF, Jr, Busse WW. Allergy principles & practice. 5th edition. St. Louis: Mosby; 1998; p838-858.
2. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al. Harrison's principles of internal medicine. 15th edition. International edition: McGraw-Hill; 2001, p.1456-1463.
3. 김규언. 흡입용 스테로이드제. 천식과 알레르기 2002;22:6-16.
4. National Heart, Lung and Blood Institute, NIH : Expert panel REPORT II : Guideline for the diagnosis and management of asthma. 1997.
5. Pocket Guide For Asthma Management And Prevention-Global Initiative for Asthma(GINA) guideline. NIH & NHLBI. 1998.
6. Owen J. Dempsey, MBChB, Gwen Kennedy, PhD, and Brian J. Lipworth, MD. Comparative efficacy and antiinflammatory profile of once-daily therapy with leukotrine antagonis or low-dose inhaled corticosteroid in patients with mild persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2002;109:68-74.
7. Rober A. Nathan, MD, Eugene R. Bleecker, MD, Chris Kalberg, PhD. A Comparison of Short-term Treatment with Inhaled Fluticasone Propionate and Zafilukast for Patients with Persistent Asthma. Am J Med 2001;111: 195-202.
8. Harold S. Nelson, MD. Adair : Combination treatment with fluticasone propionate/salmeterol in the treatment of asthma. J Allergy Clin Immunol 2001;107:397-416.
9. 전국한의과대학 폐계내과학교실 편저. 東醫肺系內科學. 서울: 한문화사; 2002, p. 192-199, 320-331.
10. 許浚. 東醫寶鑑. 서울: 南山堂; 1989, p. 145, 560.
11. 龔廷賢. 壽世保元. 北京: 人民衛生出版社; 1994, p. 169-70.
12. 정승기. 加味淸上補下湯이 천식에 미치는 영향에 관한 실험적 연구. 대한한의학회지 1991;12(1):118-38.
13. 권혁성, 정희재, 정승기, 이형구. 淸上補下湯이 알레르기 천식의 호흡양상과 기관조직에 미치는 영향. 경희한의대논문집 1999;22(1):203-15.
14. 한동하, 주창엽, 허태석, 정희재, 정승기, 이형구. 한방 치료에 따른 천식환자의 삶의 질에 대한 임상적 평가. 대한한방내과학회지 2000;21(4):575-581.
15. 허태석, 황우석, 주창엽, 정희재, 이형구, 정승기. 소청룡탕이 기관지천식 환자의 폐기능과 삶의 질에 미치는 영향. 대한한의학회지 2001;22(4):1-12.
16. 황우석, 정희재, 주창엽, 이재성, 이경기, 이형구, 정승기. 소청룡탕치료 기관지천식환자의 혈액내 호산구 수와 혈청IgE 및 T림프구아형의 변화. 대한한방내과학회지 2002;23(1):83-90.
17. 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):70-7.
18. 崔紅生. 氣管支哮喘中西結合臨床診治的思路與方法. 中醫雜誌 2001;42(11):692-3.
19. 제 51회 일본동양의학회총회. 喘息. 日本東洋醫學雜誌 2001;51(4):679-723.
20. 조기호. 동서의학진료가이드북. 서울: 고려의학; 2001, p. 132-7.
21. 崔紅生. 武維屏. A Brief Introduction to Researches on Treatment of Hormone-dependent Asthma with Traditional Chinese Medicine. Journal of Traditional Chinese Medicine 2001;21(2):153-9.
22. 田波. 中西醫結合治療氣管支哮喘40例療效觀察. 新中醫 2001;33(11):40-41.
23. 盛冬青, 張玲崩, 萬暈. 小劑量皮質類固醇聯合固本丸治療 中, 重度哮喘療效觀察. 中國中西醫結合雜誌 2001;21(7):534-5.
24. 한용철. 임상호흡기학. 서울: 일조각; 1998, p. 208-10
25. 全國韓醫科大學本草學教室. 本草學. 서울: 永林社; 1991, p. 121-5, 135-6, 334-5, 448-9, 540-1, 581-2, 622-3.
26. 박중원, 조유숙, 이순영, 남동호, 김윤근, 김동기 등. 한국 성인 기관지천식 환자의 삶의 질 평가를 위한 설문지의 유용성 평가를 위한 다기관 연구. 천식 및 알레르기 2000;20(3):467-79.
27. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells : different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annu Rev Immunol 1989;7:145-73.
28. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. T cell types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokines activities and secreted proteins. J Immunol 1986;136:2348-57.
29. Kraan J. Koeter KH. v d Mark TW. Sluiter HJ. de Vries K. Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with antiasthmatic drugs in patients

with allergic asthma : a comparison between budesonide and terbutaline. *J Allergy Clin Immunol* 1985;76:628-36.

30. Waalkens HJ. Van Essen-Zandvliet EE. Hughes MD. Gerritsen J. Duiverman EJ. Knol K et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1252-7.
31. Juniper EF. Kline PA. Vanzielegem MA. Hargreave FE. Reduction of budesonide after a year of increased

use : a randomized controlled trial to evaluate whether improvement in airway responsiveness and clinical asthma are maintained. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:483-9.

32. 최인선, 고영일, 장안수, 천장학, 임호. 조절된 만성천식환자에서 스테로이드 흡입제 중단에 의한 실험적 천식 악화. *천식 및 알레르기* 2001;21(1):80-9.
33. Samy Suissa, PhD, and Pierre Ernst, MD. Inhaled corticosteroids : Impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:937-44.