

八物湯이 알레르기반응에 미치는 효과

허만규 · 홍현우 · 감철우 · 박동일*

동의대학교 한의과대학 폐계내과학교실

Experimental Study on the Anti-allergic Effects of Palmul-tang

Man Kyu Heo, Hyun Woo Hong, Chul Woo Kam, Dong Il Park*

Department of Oriental Medicine, Graduate School, Dongeui University

This experimental research has been done to study the effects of Palmul-tang on the anti-allergic reaction. We found the several important results from the research which has been performed by two experiments toward immediately type and delayed type in order to study the effects of Palmul-tang on hypersensitivity response to mice. The results obtained from our research are as following: The survival rate of one group to which we injected only the compound 48/80 is almost 0% according to its density and timing test. In the other hand, the survival rates of the other group to which we injected both of the compound 48/80 and Palmul-tang are 20%, 0%, 40%, 10%, 20% and 50% according to 0.025, 0.05, 0.1, 0.25 0.5 and 1(mg/g) of compound 48/80. Time dependency test also shows the 30% and 20% survival rates in 5 and 10 minutes. Palmul-tang revealed the significantly inhibitory effect on Compound 48/80 induced Mast cell degranulation. Palmul-tang showed the significantly inhibitory effect in the delayed type hypersensitivity response to picryl chloride. Palmul-tang showed the significantly inhibitory effect in the delayed type hypersensitivity response to sheep red blood cell. Our research provides the important evidence that Palmul-tang is beneficial to the prevention and treatment of allergy related diseases.

Key words : Palmul-tang(八物湯), Anti-allergic Effects

서론

八物湯은 四物湯과 四君子湯의 合方으로 王¹⁾의 六科準繩에 收錄되어 氣血兩虛를 치료하는 補血, 補氣의 대표적인 方劑²⁾로서 체내 면역기능을 높이는 데 응용되고 있다.

면역이란 외부로부터 미생물, 동종의 조직이나 체내에 생긴 불필요한 產物 등과 특이하게 반응하여 抗體를 만들고, 이것을 배제하여 그 개체의 恒常性을 유지하는 현상이며³⁾, 알레르기 반응이란 항원항체반응의 결과 생체에 나타난 이상반응이며, 그 반응이 대부분 생체에 상해적으로 작용하는 경우를 말한다. 면역과 알레르기는 같은 반응기전에서 발생하는 것으로 다만 면역는 생체에 대해 유리하게 반응하는 것이고 알레르기는 해로운 상태의 과민반응이다. 최근에는 항생제의 발명으로 전염병이나 병원미생물로 야기되는 질병보다는 오히려 면역기전의 이상으로 발생하는 알레르기, AIDS, SLE, 류머티스 및 암 등 면역질환의 발생률

이 증가하고 있는 추세이다. 따라서 서양의학에서는 면역에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는 실정이다⁴⁾. 韓醫學에서 면역이란用語는 18세기에 저술된 明代의 《免疫類方》에 처음 기재되었으나⁵⁾ 면역의 概念은 이미 《黃帝內經》⁶⁾에 나타나는데 《素問》「上古天眞論」에 “眞氣從之 情神內守 病安從來”, 《素問》「四氣調神大論」에 “不治已病 治未病 不治已亂 治未亂”, 《素問》「評熱病論」에 “邪之所湊 其氣必虛” 《素問》「刺法論」에 “正氣存內 邪不可干” 이라고 하여 正氣의 強弱이 인체의 抵抗力이나 疾病發生의 根本임을 강조하였다. 傳⁷⁾는 正氣, 衛氣, 元氣를 外部의 邪氣에 대항하는 免疫機能과 관련된 개념으로 파악하였고 蔡⁸⁾는 면역학에서 미생물의 菌이나 侵入菌量과 宿主의 抵抗性과의 상대적인 관계에 의해서 감염여부가 결정되는 것을 正氣나 衛氣와 邪氣間의 正邪相爭과 같은 것으로 파악하였다. 韓醫學에서 疾病의 治療를 扶正과 祛邪의 觀點에서 바라보고 있으며 면역질환은 부정의 개념으로 인체의 모손된 氣血을 補益시켜 그 치료목적을 이루려 했던 바 代表的인 補益處方인 八物湯이 면역기능을 강화시켜 알레르기 반응을 억제시키는 主方이 될 수 있는 것으로 생각되어 본 연구에 임하게 되었다. 八物湯에 대한 실

* 교신저자 : 박동일, 부산시 진구 양정동 산 45, 동의대학교 부속 한방병원
· E-mail : dipark@dongeui.ac.kr · Tel : 051-850-8650
· 접수 : 2003/04/29 · 수정 : 2003/06/18 · 채택 : 2003/07/28

험연구로는 김⁹⁾의 prednisone으로 유발된 생쥐의 면역반응저하에 미치는 영향, 배¹⁰⁾의 Rat의 성장에 미치는 영향, 이¹¹⁾의 근육피로에 미치는 실험적 연구, 이¹²⁾의 약침이 면역반응에 미치는 영향 등이 있고 피부질환에 대한 면역과 항알레르기에 대한 실험연구로는 김 등^{13,14)}이 있었으나 八物湯을 이용한 즉시형 및 지연형 알레르기에 대한 효과에 관한 연구는 아직 없었다.

이에 저자는 大補氣血하는 효능을 지닌 八物湯이 유발된 즉시형 및 지연형 알레르기에 대한 면역반응을 측정할 결과, 유의한 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 동물 및 약재

동물은 체중 20 g 내외의 I.C.R 계 생쥐 (대한실험동물센터, 한국)를 구입하여 고휘사료 (삼양 배합사료 실험동물용, 삼양유지사료, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경 (온도: 20 ± 2 °C, 습도: 40~60%, 명암: 12 시간 light/dark cycle) 하에서 2 주 적응 후 사용하였다. 본 실험에 사용된 藥材는 동의대학교 부속한방병원에서 購入하여 정제한 후 사용하였으며 처방은 《方藥合編》¹⁵⁾에 기재된 八物湯으로 1첩의 處方構成과 분량은 다음과 같다.(Table 1)

Table 1. Prescription of Palmul-tang

韓藥名	生藥名	重量(g)
白朮	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	5.0
人蔘	Ginseng Radix	5.0
茯苓	Hoelen	5.0
甘草	Glycyrrhizae Radix	5.0
當歸	Angelicae Gigantis Radix	5.0
川芎	Cnidii Rhizoma	5.0
白芍藥	Paeoniae Radix Alba	5.0
熟地黃	Rehmanniae Radix Preparat	5.0
生薑	Zingiberis Rhizoma	4.0
大棗	Zizyphi Inermis Fructus	4.0
		48.0

2) 檢液의 調製 및 투여

상기한 八物湯 20첩 분량 (540g)을 5,000ml round flask에 넣고, 3,000ml 정제수를 가한 뒤 3시간 가열 煎湯 한 후 여과한 檢液을 동결건조기로 완전 건조시켜 八物湯 抽出物 105g을 얻었다.

3) 시약 및 기기

Compound 48/80은 Sigma(U.S.A.), Picryl Chloride는 (PC 동양화학, 일본), 면양적혈구는 (Korea Media Corp.), Hank's Balanced Salt Solution은(HBSS: Glnbco, U. S. A) 에서 구입하였으며 기타 시약은 시판 특급을 사용하였다. 기기는 caliper (Mitutoyo, Tokyo, Japan)를 사용하였다.

2. 방법

항 알레르기에 대한 실험을 즉시형과 지연형으로 구분하여 시행하였다.

1) 즉시형 알레르기 실험

(1) Compound 48/80 유발 전신성 아나필락시스

Amir 등¹⁶⁾의 방법에 따라 실험하였다. 즉 비만세포의 탈과립제로 Compound 48/80(8 μg/g, 체중)을 생쥐 복강 내에 투여하기 60분전에 생리식염수로 조제한 八物湯을 0.01, 0.05, 0.10, 0.05 및 1.0(mg/g, 체중)의 용량으로 복강 내에 주사하였다. 치사율은 아나필락시를 유발시킨 후 60분 동안 관찰하였다. 시간 의존 실험으로 八物湯(1mg/g, 체중)을 Compound 48/80 투여 5분 후와 10분 후에 각각 복강 내에 주사하고 치사율을 관찰하였다.

(2) Compound 48/80 유발 비만세포 탈과립의 조직화학적 연구

ICR계 생쥐에 八物湯을 Compound 48/80(8 μg/g, 체중)를 투여하기 1시간 전에 1.0(mg/g, 체중)의 용량으로 복강 내로 주사하고 compound 48/80을 주사한 후 15분이 경과하여 경추탈구법으로 도살하였다. 복벽 중앙선을 소절개하여 메탄올로 20여 분간 고정된 후 고정된 장간막을 열어 슬라이드 위에 놓고 수세하고 0.25% toluidine blue (pH4.0)로 염색하고 X400 시야에서 검경하여 아래와 같이 탈과립지수를 산출하였다.

탈과립지수 (%)

$$= [(정상 \times 0) + (경도 \times 50) + (강도 \times 100)] / \text{비만세포의 총수}$$

2) 지연형 알레르기 실험

(1) Picryl chloride(PC)에 의한 접촉성피부염증 반응

① 항원의 조제

감작항원으로는 1% PC(동양화학, 일본) ethanol 溶液을 사용하였고 유발항원으로는 1% PC olive油 溶液을 사용하였다.

② PC에 의한 접촉성피부염증반응 측정과 검액투여

Asherson and Ptak¹⁸⁾의 방법에 준하여 흰쥐 10마리를 1군으로 하여 대조군과 실험군으로 나누고 감작항원으로는 1% PC ethanol 용액 20μl을 左耳介에 도포하여 감작시켰으며, 감작 후 7일에 1% PC olive 용액 20μl을 右耳介에 도포하여 반응을 야기시키고 반응야기 전과 24 시간 후에 耳介의 두께차를 caliper (MITUTOYO, TOKYO, JAPAN)를 사용하여 측정하였다. 실험군은 팔물탕(1mg/g, 체중)을 감작시킨 날부터 유발시킨 날까지 8일간 1일 1회 經口投與 하였다.

(2) 면양적혈구(SRBC)에 의한 지연형 즉부종반응

① 항원의 조제

감작항원과 유발항원으로는 면양적혈구(KOREA MEDIA CORP.)를 Hank's Balanced Salt Solution (HBSS: GINBCO, U. S. A)으로 세척한 후 적혈구 수를 조정하여 사용하였다.

② 측정과 검액 투여

생쥐 10마리를 1군으로 하여 대조군과 실험군으로 나누고 생쥐 1마리당 면양적혈구 2×10⁵ cell를 미정맥에 주사하여 감작시킨 후 4일째 생쥐 1마리당 면양적혈구 10⁸ cell를 왼쪽 발바닥에 피하 주사하여 부종을 유발시켰다. 유발야기 전과 24시간 후의 발의 두께 차를 caliper(Mitutoyo, Tokyo, Japan)를 사용하여 측정하였다. 실험군은 팔물탕(1mg/g, 체중)을 감작시킨 날부터 유발시킨 날까지 6일간 1일 1회 經口投與 하였다.

3) 통계처리

성적은 평균치±표준오차로 나타내었으며, 평균치간의 유의성은 Student's t-test를 이용하여 검정하였고 p 값이 0.05미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. Compound 48/80 유발 아나필락시스 반응에 미치는 영향

Compound 48/80에 의해 유발되는 아나필락시스 반응을 농도별, 시간별로 관찰한 결과, 농도별, 시간별의 모든 실험에서 Compound 48/80만을 투여한 군은 0%의 생존율을 나타내었으며, 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 1(mg/g)의 농도별 실험에서 八物湯투여군은 생존율이 20%, 0%, 40%, 10%, 20%, 50%로 나타났다 (Table 2, Fig. 1). 또 5분 후, 10분 후의 시간의존적 실험에서 八物湯투여군은 각각 40%, 20%의 생존율을 나타내었다(Table 3, Fig. 2).

Table 2. Effect of PMT on Compound 48/80 Induced Anaphylaxis in a Dose-Dependent Manner

Concentration (mg/g)	No. of animals	Viability(%)	
		PMT	
None(Saline)	10	0	
0.025	10	20	
0.05	10	0	
0.1	10	40	
0.25	10	10	
0.5	10	20	
1	10	50	

Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with 200 μ l saline or drugs. The drugs were administered intraperitoneally 1hr prior to compound 48/80 injection (n=10/group). The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to mice. Viability (%) within 1hr following by injection of compound 48/80 was represented as No. of viable mice \times 100/ No. of total experimental mice. PMT indicates aqueous extract of Palmultang-administered group.

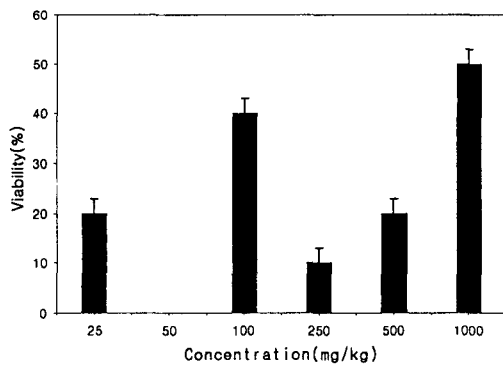


Fig. 1 Effect of PMT on Compound 48/80 Induced Anaphylaxis in a Dose-Dependent Manner Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with 200 μ l saline or drugs. The drugs were given at various doses 1hr before the compound 48/80 injection (n=10/group). The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to mice. Viability (%) within 1hr following by injection of compound 48/80 was represented as No. of viable mice \times 100/ No. of total experimental mice. PMT indicates aqueous extract of Palmultang-administered group.

Table 3. Effect of PMT on Compound 48/80 Induced Anaphylaxis in a Time-Dependent Manner

Time (min)	No. of animals	Viability(%)	
		PMT	
5	10	40	
10	10	20	

Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with 200 μ l saline or drugs. The drugs were given at a 1.0 mg/g dose 5 min or 10 min after compound 48/80 injection (n=10/group). The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to mice. Viability (%) within 1hr following by injection of compound 48/80 was represented as No. of viable mice \times 100/ No. of total experimental mice. PMT indicates aqueous extract of Palmultang-administered group.

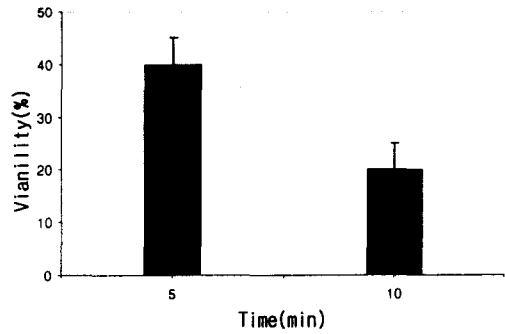


Fig. 2 Effect of PMT on Compound 48/80 induced Anaphylaxis in a Time-Dependent Manner Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with 200 μ l saline or drugs. The drugs were given at a 1.0 mg/g dose 5 min or 10 min after compound 48/80 injection (n=10/group). The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to mice. Viability (%) within 1hr following by injection of compound 48/80 was represented as No. of viable mice \times 100/ No. of total experimental mice. PMT indicates aqueous extract of Palmultang-administered group.

2) Compound 48/80 유발 비만세포 탈 과립율에 미치는 영향

비만세포 탈 과립률의 측정은 八物湯 투여 한 시간 후에, compound 48/80을 생쥐의 복강에 주사하고, 장관막을 채취하여 0.25% toluidine blue로 염색하여 조사하였다. 그 결과, 대조군은 75.7 \pm 3.22%, 八物湯투여군은 36.6 \pm 6.64%으로 나타났다. 八物湯투여군은 대조군에 비하여 유의한(P<0.005) 감소효과가 인정되었다 (Table 4, Fig. 3).

Table 4. Effect of PMT on Compound 48/80 induced Mast Cell Degranulation

Group	No. of animals	Degranulation(%)
Control	10	75.7 \pm 3.22 ^a
PMT	10	36.6 \pm 6.64 ^{***}

Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with 200 μ l saline or drugs. The drugs were given at a 1.0 mg/g 1hr before the compound 48/80 injection (n=10/group). The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to mice. Degranulation index (%) was represented as ((normal \times 0) + (light degree \times 50) + (strong degree \times 100)) / total numbers of mast cells. Control indicates normal saline administered group; PMT indicates aqueous extract of Palmultang-administered group; a) indicates mean \pm standard error (S. E.); *** indicates statistically different compared with control data (p<0.005).

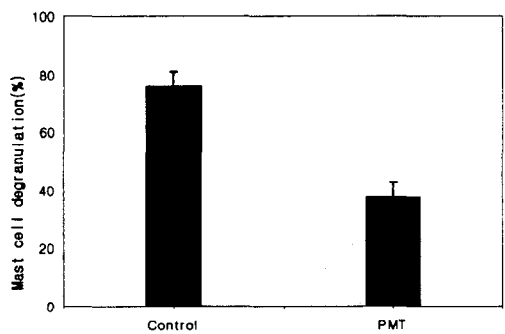


Fig. 3 Effect of PMT on Compound 48/80 induced Mast Cell Degranulation. Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with 200 μ l saline or drugs. The drugs were given at a 1.0 mg/g 1hr before the compound 48/80 injection (n=10/group). The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to mice. Degranulation index (%) was represented as ((normal \times 0) + (light degree \times 50) + (strong degree \times 100)) / total numbers of mast cells. Control indicates normal saline administered group; PMT indicates aqueous extract of Palmultang-administered group.

3) Picryl chloride에 의한 접촉성 피부염증 반응에 미치는 효과
생쥐 1마리당 1% Picryl chloride(PC) ethanol용액 20 μ l을 오

른쪽 귀에 도포하고 7일 후에 1% Picryl chloride(PC) olive용액 20 μ 를 왼쪽 귀에 도포하여 유발시킨 접촉성 피부염증 반응에 대한 생쥐의 귀 두께의 변화를 측정해 본 결과, 대조군은 0.15 \pm 0.01mm, 八物湯 투여군은 0.08 \pm 0.01mm이었다. 八物湯 투여군은 대조군에 비하여 유의한 (P < 0.005) 억제효과가 인정되었다 (Table 5, Fig. 4).

Table 5. Effect of PMT on Picryl chloride induced Contact Dermatitis in Mice

Group	No. of animals	Foot pad swelling(mm)
Control	10	0.15 \pm 0.01 ^{a)}
PMT	10	0.08 \pm 0.01 ^{***}

Groups of mice (n=10/group) were orally administered with saline or drugs for eight days. Ear edema was induced by exposure to 1% PC ethanol and 1% PC olive solutions. Ear thickness was measured by caliper. Control indicates normal saline administered group; PMT indicates aqueous extract of Palmultang-administered group; a) indicates mean \pm standard error (S. E.); *** indicates statistically different compared with control data (p<0.005)

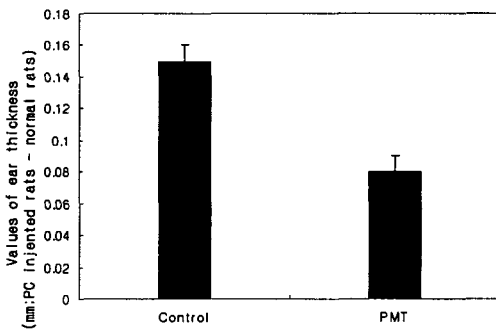


Fig. 4 Effect of PMT on Picryl chloride induced Contact Dermatitis in Mice Groups of mice (n=10/group) were orally administered with saline or drugs for eight days. Ear edema was induced by exposure to 1% PC ethanol and 1% PC olive solutions. Ear thickness was measured by caliper. Control indicates normal saline administered group; PMT indicates aqueous extract of Palmultang-administered group.

Table 6. Effect of PMT on Delayed Type Hypersensitivity Response to SRBC in Mice

Group	No. of animals	Foot pad swelling(mm)
Control	10	0.67 \pm 0.06 ^{a)}
PMT	10	0.28 \pm 0.06 ^{***}

Groups of mice (n=10/group) were orally administered with saline or drugs for six days. Foot edema was induced by injection to 2 \times 10⁸ sheep blood red cells (SRBC) and 10⁸ sheep blood red cells. Foot edema was measured by caliper. Control indicates normal saline administered group; PMT indicates aqueous extract of Palmultang-administered group. a) indicates mean \pm standard error (S. E.); *** indicates statistically different compared with control data (p<0.005)

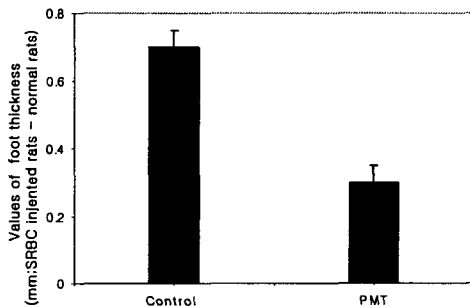


Fig. 5 Effect of PMT on Delayed Type Hypersensitivity Response to SRBC in Mice Groups of mice (n=10/group) were orally administered with saline or drugs for six days. Foot edema was induced by injection to 2 \times 10⁸ sheep blood red cells (SRBC) and 10⁸ sheep blood red cells. Foot edema was measured by caliper. Control indicates normal saline administered group; PMT indicates aqueous extract of Palmultang-administered group.

4) 면양적혈구에 의한 지연형 즉부종 반응에 미치는 효과

생쥐 1마리당 면양적혈구 2 \times 10⁵ cell를 미정맥에 주사하여 감작시킨 후 4일째 생쥐 1마리당 면양적혈구 10⁸ cell를 왼쪽 발 바닥에 피하주사하여 유발시킨 즉부종 반응에 대한 생쥐의 발 두께의 변화를 측정해 본 결과, 대조군은 0.67 \pm 0.06mm, 八物湯 투여군은 0.28 \pm 0.06mm 이었다. 八物湯 투여군은 대조군에 비하여 유의한 (P < 0.005) 억제효과가 인정되었다 (Table 6, Fig. 5).

고찰

韓醫學에서 疾病의 발생 原理는 인체의 正氣와 發病因子인 邪氣의 鬪爭 및 消長進退에 달려있다. 正氣는 人體의 生理機能으로 抗病과 回復能力을 意味하고 防禦機能, 組織回復, 면역機能 등을 말하며, 邪氣는 각종 外感六淫이나 內傷七情, 飲食失調, 勞役過度 外傷, 疫癘 등을 포함시킬 수가 있으며¹⁸⁾ 《素問》¹⁹⁾의 「上古天真論」에서는 “眞氣從之 精神內守 病安從來”라 하여 發病에 있어서 正氣의 主導的인 역할을 중요시 하였으며 辨熱病論에 “邪氣所湊 其氣必虛”라고 하여 正氣虛弱이 疾病發生의 內在根據이며 邪氣는 發病의 條件으로 認識하여 邪氣의 作用도 排除하지 않고 있다.

allergy 반응이란 抗原抗體반응의 결과 생체에 나타난 異常 반응이며 그 반응이 대부분 생체에 상대적으로 작용하는 경우를 말한다. allergy 질환의 발생기전은 생체가 어떠한 경로를 통하여 抗原에 노출되면 일단 抗體가 생산되며 그 위에 다시 抗原이 침입하게 되면 抗原抗體반응이 야기되어 그 결과 세포에서 化學전달물질이 유리되어 조직을 장애하여 allergy 증상을 일으킨다. 化學물질의 국소작용은 일반적으로 평활근의 투과성의 항진, 점액선의 기능항진, 혈관의 확장 등이다. allergy 반응은 Gell과 Coombs가 4가지로 분류하였고 Roitt가 V형을 추가하였다.

I형은 anaphylaxis type 또는 의존형(IgE dependent type)이라고 하며, II형은 세포용해성(cytolytic) 또는 세포독성(cytotoxic) 또는 조직특이성(tissue specific)형이라고 하고, III형은 Arthus type 또는 면역복합체형(immune complex type)이라고 한다. I형, II형 및 III형은 체액성 抗體에 의한 것으로 抗原 노출후 발현하는 반응이 비교적 빠르기 때문에 30분 이내에 시작되고 1-2시간 후에 소실되는 즉시형 allergy 반응이라고 부르고 IV형은 지연형(delayed type) 또는 세포성(cell mediated) 또는 tuberculin형이라고 하는데 세포성 抗體로 T림파구를 중심으로 일어나는 반응이며 반응이 일어날때까지 8-48시간을 요하고 지속시간도 수일에서 수주일에 걸쳐 지속되므로 지연형 allergy 반응이라고 부른다. 최근 V형의 알레르기 반응이 지적되고 있으나 이것은 抗原抗體 반응에 의하여 세포를 자극하여 분열을 촉진시키는 반응으로 자극형(stimulatory type)이라고 불리고 있으며 아직까지는 II형에 포함시키고 있다²⁰⁻²²⁾.

면역은 宿主를 病原菌으로부터 보호하는 역할을 하는데, 宿主를 보호하는 면역는 신체와 生理構造, 食細胞들에 의해 抗原에 노출되기 이전부터 가지고 있는 자연면역과 특정 병원균에 노출된 후 특정 병원균에 대하여 면역을 가지게 되는 특이면역이 있

다²³⁾. 이러한 면역반응은 두 종류로 나눌 수 있는데, 抗原 자극에 의해 抗體가 형성되는 것을 抗體媒介면역이나 體液性면역이라고 하고 抗原刺激을 받은 T淋巴球나 T淋巴球가 만들어낸 여러 가지 물질 등에 의한 면역반응을 細胞媒介면역이나 細胞性면역이라고 한다. 면역이란 단순히 “병을 면한다”는 것만이 아니라 외부로부터 침입하는 微生物, 同種이 조직이나 체내에 생긴 불필요한 산물등과 특이하게 반응하여 抗體를 만들며 이것을 排除하여 그 개체의 恒常성을 유지하는 현상을 말하는데 이러한 생체에 有利한 면역현상이 도리어 생체에 불리하게 작용할 경우를 알레르기 또는 過敏症이라고 표현한다. 그러나 알레르기와 면역은 결코 대립하는 개념이 아니고 전자는 구체적인 과정이고 후자는 종합적인 결과로서 이 둘의 본질은 하나이며 면역현상으로 포함할 수 있다²⁴⁾. 면역계통의 기능이 정상이면 질병의 작용을 방지하게 되고 질병의 발생은 면역반응이 과다하게 높거나 혹은 지나치게 낮으면 나타난다. 이러한 면역반응을 한의학에서는 정사의 상쟁이라고 보고 있으며 정기가 면역과 관련이 있는데 정기는 면역계통의 결합과 효능을 개괄하고 면역평형을 발휘하며 면역안정의 작용을 증강시키며 반면에 사기는 면역과괴 능력을 지칭하고 면역안정의 요인을 교란시키는 것을 가리킨다²⁰⁾.

韓醫學의 질병치료는 크게 扶正과 祛邪의 두 법칙으로 개괄할 수 있으며 이 법칙은 면역 반응에 작용하고 있는 면역성 질병을 치료하는데도 적용된다. 《素問》²⁵⁾ 「刺法論」에서도 “正氣在內 邪不可干”이라 하여 正氣가 각종 臟腑, 組織, 기관의 기능활동에 있어서 외부 환경에 대한 적응력과 병인에 대한 저항력을 지칭하는 것으로 면역기능에 대한 개념을 내포하고 있다고 볼 수 있고 正氣의 저항력 약화와 邪氣의 침해로 인한 인체 생리기능의 실조가 allergy 반응을 유발한다고 할 수 있다²⁶⁾.

八物湯은 四物湯과 四君子湯의 合方으로 王의 《六科準繩》¹⁾에 처음 收錄되어 氣血兩虛를 치료하는 補血, 補氣의 대표적인 方劑²⁾로서 체내 면역기능을 높이는데 응용되고 있으며, 補氣健脾하는 四君子湯과 補血調肝하는 四物湯을 合方하여 氣虛와 血虛를 치료하고 陰陽을 고르게 하며 心肺虛損과 氣血兩虛로 胃腸이 損傷을 받아 飲食이 不化하고 氣血이 衰弱하여 생긴 각종 만성 질환을 치료할 때 사용된다^{2,27)}.

八物湯의 個別 藥物에 대한 효능을 살펴보면^{28,29)} 人參은 大補元氣하며 勞傷虛損을 治療하여 一切 氣血津液不足에 應用되고 있다. 白朮은 補脾益氣하여 脾胃氣弱을 治療한다. 茯苓은 利水滲濕하고 健脾寧心하여 脾虛食少를 治療하며 甘草는 和緩急하고 調和諸藥하여 四君子湯을 이룬다. 熟地黃은 滋陰補血하고 益精填髓하여 肝腎陰虛를 治療하고, 當歸는 補血和血화 調經止痛한다. 白芍藥은 養血柔肝하고 收斂收汗하고, 川芎은 活血行氣하고 祛風止痛하여 風濕痺痛 跌撲腫痛을 治療하여 四物湯을 이루게 한다. 生薑은 解表散寒하고 溫中止嘔하며, 大棗는 補脾和胃하고 益氣生津하며 調榮衛하고 解藥毒한다.

이에 저자는 八物湯이 인체의 正氣를 補益하고 扶正하는 대표적인 처방으로 임상에서 다용되고 있는데 착안하여 항알레르기 약리작용의 특이성을 규명하기 위하여 대표적인 즉시형과 지연형의 알레르기 반응시험법을 이용하여 그 억제작용을 실험적

으로 관찰한 후 다음과 같은 결론을 얻었다.

八物湯 추출물을 검체로 하여 compound 48/80 유발 아나필락시 및 비만세포 탈과립물에 미치는 영향을 검토한 결과 다음과 같았다. 즉시형 알레르기 중에서 특히 제 I형 알레르기는 임상에 있어서 주요 부분을 차지하고 있다. I형 알레르기는 3단계로 구분하여 설명할 수 있다. 제 1단계는 IgE 抗體의 생성과 감작의 단계이다. 인체에 들어온 外因성 抗原이나 생체에서 유래한 內因성 抗原은 macrophage 에 의해 처리되어 T 림프구와 B 림프구를 자극한다. 이때 B 림프구는 helper T림프구의 보조를 받아 형질세포로 분화되어 IgE 抗體를 생성, 분비하며 생성된 IgE 抗體는 비만세포나 호염기구의 세포막 표면에 있는 Fcε 수용체에 결합하여 감작이 성립된다³⁰⁾. 제 2단계는 탈과립단계이다. 즉 다시 침입한 동일한 抗原이 비만세포나 호염기구에 결합되어 있는 IgE 抗體 사이에서 가교(cross-linking)를 형성하면 세포막이 활성화되고 일련의 효소반응을 거친 다음 짧은 시간내에 탈과립이 되어 화학적 전달물질의 유리가 일어난다³⁰⁾. 유리되는 중요한 물질로서는 미리 만들어져 저장되어 있다가 유리되는 histamine 및 eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis (ECF-A) 등과 새로이 합성되어 유리되는 slow reacting substance of anaphylaxis(SRS-A) 및 prostaglandins 등이 있다^{32,33)}. 제 3단계에서는 화학적 전달물질에 의한 모세혈관의 투과성 항진, 평활근 수축 및 분비항진 등으로 인해 조직장해가 일어난다. 알레르기성 질환으로는 기관지 천식, 고초염, 담마진, 알레르기성 비염, 아토피성 피부염, 알레르기성 결막염 및 알레르기성 위장염 등이 있다. 특히 비만세포는 아나필락시와 알레르기 반응중에 일어나는 다양한 생리적변화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 Ishizaka³⁴⁾ 등은 비만세포로부터 히스타민의 유리가 제 I형 알레르기의 병리적인 진행과정에 있어서의 필수적인 단계임을 밝혔다. 비만세포의 탈과립반응에 의해 분비되는 화학적 매개물질인 히스타민은 혈관에 대한 투과성 항진과 확장 작용, 점막표면에 대한 선세포의 분비항진 작용, 기관지 평활근에 대한 수축작용 등을 일으켜 즉시형 과민반응을 주도한다³⁵⁾. 가장 강력한 히스타민 유리 촉진제인 compound 48/80은 N-methyl-p-methoxyphenylethylamine과 formaldehyde의 축합에 의해 합성된 고분자물질의 복합체로서 비만세포 탈과립물질로 알려져 있다³⁵⁾. 고농도의 compound 48/80은 비만세포로부터 약 90%의 히스타민을 유리시키는 것으로 알려져 있으며 적당량의 compound 48/80은 아나필락시 반응의 기전을 연구하기 위해 히스타민 유리촉진제로 가장 널리 사용되고 있다³⁷⁾. 비만세포의 탈과립을 유도하는 비만세포의 활성화는 비만세포의 표면에 있는 IgE 수용체에 抗原의 결합에 의해서도 일어나며 이때 항 IgE 抗體가 I형 과민반응의 대표적인 실험모델인 수동 피부 아나필락시(Passive cutaneous anaphylaxis, PCA)반응을 유도한다³⁸⁾. 즉시형 과민반응에 대한 八物湯 추출물의 효과를 검토하기 위하여 compound 48/80을 사용하여 전신성 아나필락시를 유도하였다. 치사율은 Compound 48/80(8 μg/g, 체중)을 생쥐에게 주사한 후 1시간 동안 관찰하여 결정하였다. 우선 Compound 48/80에 의해 유발되는 아나필락시스 반응을 농도별, 시간별로

관찰한 결과, 농도별, 시간별의 모든 실험에서 Compound 48/80을 투여하기 1시간 전에 생리식염수 200 μ l를 투여한 대조군은 0%의 생존율을 나타내었다 그러나 Compound 48/80을 투여하기 1시간 전에 각각 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 1(mg/g)의 농도로 八物湯을 복강내에 투여한 후 생존율을 관찰한 결과 0%, 10%, 40%, 20%, 20%, 60%로 농도가 증가함에 따라 생존률도 증가하는 것으로 나타났다 (Table 2, Fig. 1). 한편 Compound 48/80을 투여하고 5분 후, 10분 후에 八物湯(1mg/g, 체중)을 투여한 시간의존적 실험에서는 각각 30%, 20%의 생존율을 나타내어 빨리 투여될수록 아나필락시스 반응을 억제하여 생존률을 높일 수 있었다 (Table 3, Fig. 2). 비만세포는 외적인 자극에 염증 매개 물질을 분비하는 특이하게 분화된 분비세포이다. 비만세포에서 염증매개물질의 분비는 세포내 칼슘농도의 증가와 매우 밀접하게 관련되어 있다. Compound 48/80에 의한 histamine의 탈과립과정에는 세포의 칼슘의 유입과 연관성이 있으며 세포내 칼슘의 증가뿐만 아니라, 여러 가지 이차전령물질을 생성하는 phospholipase를 통해서 작용한다고 알려져 있으며 비만세포에서 histamine의 강력한 유리제인 Compound 48/80은 주로 phospholipase C를 통해 작용하는 것으로 알려져 있다³⁹⁾. 이러한 Compound 48/80에 의해 유발된 비만세포의 탈과립을 측정은 八物湯 투여 한 시간 후에, compound 48/80을 생쥐의 복강에 주사하고, 장간막을 채취하여 0.25% toluidine blue로 염색하여 조사하였다. 그 결과, 대조군은 75.7 \pm 3.22%, 八物湯투여군은 48.2 \pm 7.63으로 나타났다. 八物湯투여군은 대조군에 비하여 유의한(P<0.005) 감소효과가 인정되었다 (Table 4, Fig. 3). Compound 48/80에 의한 아나필락시스 반응은 비만세포로부터 히스타민, 부라디키닌 및 세로토닌과 같은 혈관작용성 물질의 유리에 의한 것이다⁴⁰⁾. 이 결과는 八物湯이 비만세포에 작용하여 이와 같은 물질의 유리를 억제함을 의미한다. 따라서 八物湯이 즉시형 알레르기 반응에 있어 유의한 효과가 있음을 나타내는 것이다. 지연형 과민반응의 측정에는 세포성 면역반응을 평가하는데 예민하고 대표적인 방법으로 抗原감작기나 반응유도기에 있어서 T세포의존성 현상이며, T세포는 자신이 직접 과민반응을 일으키는 것이 아니고 감작된 T세포가 동종의 抗原에 다시 노출되면 임파구의芽球化(blast-formation)가 일어나 세포가 비대해지며 핵산과 단백질의 합성이 증대되고 분열을 시작하게 되며 이와 동시에 여러 가지 활성물질을 방출하는데 그 중 가용성 작용물질인 lymphokine는 대식세포 및 다형핵백혈구를 유인하여 이들 세포로 하여금 염증반응 및 조직세포와 같은 지연형 과민반응을 일으키는 바 Picryl chloride에 의한 접촉성 피부염증 반응에 미치는 효과를 관찰하기 위해 생쥐 1마리당 1% Picryl chloride(PC) ethanol용액 20 μ l을 오른쪽 귀에 도포하고 7일 후에 1% Picryl chloride(PC) olive용액 20 μ l을 왼쪽 귀에 도포하여 유발시킨 접촉성 피부염증 반응에 대한 생쥐의 귀 두께의 변화를 측정해 본 결과, 대조군은 0.15 \pm 0.01mm, 八物湯 투여군은 0.08 \pm 0.01mm 이었다. 八物湯 투여군은 대조군에 비하여 유의한 (P < 0.005) 억제효과가 인정되었다 (Table 5, Fig. 4). 면양적혈구에 의한 지연형 족부종 반응에 미치는 효과를 시험하기 위해 생쥐 1마리당 면양적혈구 2

$\times 10^5$ cell를 미정맥에 주사하여 감작시킨 후, 4일째 생쥐 1마리당 면양적혈구 108 cell를 왼쪽 발바닥에 피하주사하여 유발시킨 족부종 반응에 대한 생쥐의 발 두께의 변화를 측정해 본 결과, 대조군은 0.67 \pm 0.06mm, 八物湯 투여군은 0.26 \pm 0.05mm 이었다. 八物湯 투여군은 대조군에 비하여 유의한 (P < 0.005) 억제효과가 인정되었다 (Table 6, Fig. 5). 지연형 알레르기의 효과를 측정하는 이상의 두 실험에서 八物湯이 임상적으로 지연형 알레르기 질환에 있어 유의한 효과가 있음을 나타내는 것이다.

이상의 실험결과에서 八物湯이 즉시형 및 지연형 알레르기반응에 있어 모두 효과를 발휘하는 것으로 나타났으며 八物湯의 항알레르기 효과를 질병의 치료에 응용할 수 있을 것으로 생각된다.

결론

八物湯이 즉시형 및 지연형 알레르기에 대한 면역반응에 미치는 영향을 알아보기 위해 항알레르기에 대한 실험을 즉시형과 지연형으로 구분하여 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

Compound 48/80 유발 아나필락시스 반응에 미치는 영향은 농도별, 시간별의 모든 실험에서 Compound 48/80만을 투여한 군은 0%의 생존율을 나타내었으며, 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 1(mg/g)의 농도별 실험에서 八物湯투여군은 생존율이 20%, 0%, 40%, 10%, 20%, 50%로 나타났다. 또한 5분 후, 10분 후의 시간의존적 실험에서 八物湯투여군은 각각 40%, 20%의 생존율을 나타내었다. Compound 48/80 유발 비만세포 탈과립율에 미치는 영향은 八物湯 투여군이 대조군에 비하여 유의한 감소효과가 인정되었다. Picryl chloride에 의한 접촉성 피부염증 반응에서 八物湯 투여군이 대조군에 비하여 유의한 억제효과가 인정되었다. 면양적혈구에 의한 지연형 족부종 반응에서도 八物湯 투여군이 대조군에 비하여 유의한 억제효과가 인정되었다.

참고문헌

1. 王肯堂, 六科準繩, p.56, 新文豐出版公司, 臺北, 100, 1979.
2. 康舜殊, 盧昇鉉, 李尙仁, 方劑學, p.37, 癸丑文化社, 서울, 1985.
3. 낙화생 저, 안덕균 역, 면역과 한방, pp 15-48, 열린책들, 서울, 1994.
4. 金鐘暉, 臨床免疫學의 展望(21, 7), pp 546-51, 대한의학협회의회지, 1978.
5. 沈承抗, 中醫與免疫(14, 2), 浙江中醫學院報, p6, 1990.
6. 홍원식, 정교황제내경소문, p 11, 123, 285, 동양화학연구원출판부, 서울, 1985.
7. 傅芳, 中醫免疫思想及成就(25, 11), p 55-7, 中醫雜誌 1984.
8. 蔡禹錫, 免疫疾患의 韓方概念과 治療에 關한 文獻의 考察(11, 2), p 54-91, 大韓韓醫學會誌, 1990.
9. 김성훈, 四君子湯 四物湯 및 八物湯이 prednisone으로 誘發된 생쥐의 免疫反應低下에 미치는 影響, 慶熙大學校大學院, 1987.
10. 裴鐘局, 四君子湯과 四物湯 Extract投與가 Rat의 成長에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 4, p 751-754, 1978.

11. 이철환, 四君子湯, 四物湯 및 八物湯이 筋肉疲勞에 미치는 實驗的 研究, 慶熙大學校 大學院, 1989.
12. 이병열, 四君子湯 및 四物湯 藥針이 免疫反應에 미치는 影響, 慶熙大學校 大學院, 1997.
13. 김영신, 淸肌散과 淸肌散加味方이 抗알레르기과 免疫反應에 대한 實驗的 研究. 慶熙大學校 大學院, 1990.
14. 金中鎬, 消風散과 加味消風散이 免疫反應 및 抗알레르기에 미치는 影響, 大韓韓方外官科學會誌, 4(1):1-21, p 1991.
15. 黃度淵 原著, 裴元植 監修, 證脈·方藥合編, p 157, 성보사, 서울, 1990.
16. Amir S, Englis AM, An inhibitor of nitric oxide production. N6-nitro-L-arginine-methyl ester, improves survival in anaphylactic shock, Eur J Pharmacol(203), p 125, 1991.
17. Asherson GL, Ptak W, Contact and delayed hyper sensitivity in the mouse, I. Active sensitization and passive transfer. Immunology(15), p 405, 1968.
18. 崔昇勳, 韓方病理學, pp 78~80, 143, 一中社, 서울, 1997.
19. 洪元植, 精校黃帝內經素問, p 11, 124, 198, 285, 東洋醫學研究院出版部, 서울, 1985.
20. 낙화생 저, 안덕균 역, 免疫과 한방, pp 15-48, 열린책들, 서울, 1994.
21. 서울대학교 의과대학편, 免疫學(전정판), pp.1-3, 14, 165-88, 서울대학교출판부, 서울, 1993.
22. 정승기, 알레르기 질환의 한방요법(11,2), p 11-5, 대한한의학회지, 1990.
23. 김세종, 免疫學, pp 3-4, 151-154, 고려의학, 서울, 1994.
24. 菊地浩吉, 최신免疫학, p 27, 33, 集文堂, 서울, 1993.
25. 홍원식, 정교황제내경소문, p 11, 123, 285, 동양의학연구원출판부, 서울, 1985.
26. 劉正才, 尤煥文, 中醫免疫, pp.9-11, 重慶出版社, 四川省, 1983.
27. 許浚, 東醫寶鑑, p 284, 447, 남산당, 서울, 1986.
28. 金先熙, 李穰熙, 安德均, 李尙仁, 李暎鍾, 康秉秀, 高雲彩, 盧昇鉉, 宋昊垓, 辛民教, 朱榮丞, 本草學, pp 121-125, 129-132, 136-137, 139-140, 186-187, 190-192, 302-304, 409-410, 505-506, 531-533, 536-537, 540-543, 578-583, 영림사, 서울, 1992.
29. 張曼華, 中醫皮膚病學精華, p 27, 46~47, 48, 80, 82, 103, 175, 243, 258~259, 309, 醫藥衛生出版社, 香港, 1989.
30. Ishizaka T, Soto CS, Ishizaka K. Mechanical of passive sensitization-III, Number of IgE molecules and their receptor sites on human basophil granulocytes, p 500-11, J Immunol(111), 1973.
31. Segal DM, Taurog JD, Metzger H, Dimeric IgE serves as a unit signal for mast cell degranulation, p 2993-7, Proc Natl Sci(74), 1977.
32. Ishizaka T, Biochemical analysis of triggering signals induced by bridging of IgE receptors, p.17-21, Fed Proc(14), 1982.
33. Samuelsson B, Leukotrienes-Mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation, p.568-75, Science (220), 1983.
34. Ishizaka T, Chang TH, Taggart M, Ishizaka K, Histamine release from rat mast cells by antibodies against rat basophilic leukemia cell membrane, p.1589, J Immunol (119),1977.
35. Petersen L.J., Mosbech H. and Skov P., Allergen induced histamine release in intact human skin in vivo assessed by skin microdialysis technique, Characterization of factors in fluencing histamine releasability, p 672, J Allergy Clin Immunol(97), 1996.
36. Aridor M, Traub LM, Saqi ER, Exocytosis in mast cells by basic secretagogues, Evidence for direct activation of GIP-binding proteins, p 909, J Cell Biol(111), 1990.
37. Kanemoto T, Kasugai T, Yamatodani A, Ushio H, Mochizuki K, Kitamura Y et al. Supernormal histamine release and normal cytotoxic activity of beige rat mast cells with giant granules, p99, Int Arch Allergy Immunol(100), 1993.
38. Ovary Z, Passive cutaneous anaphylaxis in the mouse, p 355, J Immunol(81), 1958.
39. Goth, A. : On the general problem of the release of histamine. in Rochae Silva M, ed Histamine II and anti-histamine, p 57, Springer-Verlag, Berlin, 1978.
40. Ashida Y, Saiji T, Kuriki H, Maki Y. Interaction of the antiallergic agent AA-344 00 with biogenic amines and prostaglandins in production of cAMP in rat mast cells, p 415, Int Arch Allergy Appl Immunol(62), 1980.