대한한방소아과학회지 제18권 제1호(2004년 8월)
J Korean Oriental Pediatrics 2004;18(1):63-75

紫草가 아토피 피부염에 미치는 영향

김시혜, 정혁상*, 조백건, 이진용, 김덕곤

경희대학교 한의과대학 소아과학교실, *경희대학교 한의과대학 해부학교실

Effects of *Lithospermum Erythrorhizon* on the Atopic Dermatitis

Kim Shi Hye, Jung Hyuk Sang*, Cho Baek Gun, Lee Jin Yong, Kim Deog Gon
Department. of Pediatrics, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University,
*Department. of Anatomy, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University

Objective: Atopic dermatitis has a close relationship with degranulation of mast cell and separation of histamine. As there was no experiment with herb, using *Lithospermum erythrorhizon*, We investigated experimental influence of *Lithospermum erythrorhizon* on degranulation of mast cell and separation of histamine in Sprague-Dawley rats.

Methods: The SD rats were classified into three groups. One group was a normal one treated by normal saline before medical treatment. The other was a control group prescribed to Compound 48/80 before normal saline treatment. And the third was a expenimental group prescribed to compound 48/80 after medical treatment of *Lithospermum erythrorhizon*. Then, We investigated the experimental results by measuring the degree of degranulation and separation of histamine.

Results: *Lithospermum erythrorhizon* did obviously inhibit the degree of degranulation of mast cell($p<0.05$). *Lithospermum erythrorhizon* inhibited the separation of histamine in the plasma.

Conclusion: *Lithospermum erythrorhizon* may be one of the effective therapeutic regimens on atopic dermatitis

Keyword: Lithospermum erythrorhizon, Atopic Dermatitis, Histamine, Mast cell

접 수 : 2004년 6월 30일, 채택일자: 2004년 8월 17일

교신저자 : 조백건, 서울시 동대문구 회기동 1 경희의료원 한방병원 소아과
(Tel: 02-958-9172, E-mail: sky7332@hanmail.net)

Ⅰ. 서 론

韓醫學에서 아토피 피부염은 유아형에서는 胎熱에 屬하는 질환으로[26,27], 奶癬, 胎癬, 胎瘡, 胎斂瘡, 濕疹, 濕瘡, 四彎風, 淫瘡 등의 범주에 속한다[3,9,10]. 아토피 피부염은 1892년 besnier가 처음으로 기술하였는데, 慢性 또는 再發性의 濕疹性 皮膚炎[33]으로 심한 소양증을 특징으로 하고, 急性期에는 표피내에 水疱를 형성하고 慢性期에는 鱗屑과 皮膚 肥厚가 생기는 皮膚炎症의 일종이다[2].

아토피 피부염의 병리기전은 비만세포의 脫顆粒과 혈중 histamine의 유리, 특히 최근에는 1, 2형 helper T세포에서 분비되는 면역조절 cytokine간의 不均衡 및 過度한 IgE 생산을 질환의 핵심기전으로 이해하는 바탕에서 이루어지고 있다[36,37]. 비만세포의 탈과립과 혈장의 histamine 농도와 관련된 국내외의 논문에서 in vitro 연구를 살펴보면, IgE 및 여러 물질로 자극한 후 아토피 피부염 환자의 백혈구에서 분비되는 히스타민 양은 정상인에 비해 뚜렷이 增加하는 것으로 알려져 있다[38].

이외에도 아토피 피부염 환자에게 행하여진 콜린성 자극에 대한 cGMP 반응증가, cAMP phosphodie-sterase 활성증가, 베타 아드레날린성 자극에 대한 cAMP의 반응감소, 등 히스타민 분비의 생리적 조절기전의 불균형이 관찰되는데, 이러한 비정상반응이 히스타민 분비에 영향을 주리라 생각되고 있다[39,40]. 또한 아토피 피부염의 특징적인 병변인 苔癬化, 表皮 過增殖에도 히스타민이 관여된다는 보고가 있다[41].

히스타민의 역할에 대한 in vivo 연구에서 Johnson 등은 아토피 피부염 환자의 피부에서 히스타민이 증가되어 있다는 보고를 하였다[42]. 아토피 피부염 환자의 혈장에서도 역시 히스타민이 증가되어 있다는 보고가 지속적으로 있으며[43,44], Ring 등은 특히 급성으로 악화될 때에 히스타민이 증가된다고 하였다[43].

紫草는 지치과에 속하는 다년생 초본 지치(*Lithospermum erythrorhizon S. et Z.*)의 뿌리로 《神農本草經》에 처음 기재된 藥材다. 凉血活血, 解毒透疹 작용이 있어서 血熱毒盛하여 瘢疹이 欲出不暢하고 斑疹이 紫黑하며 大便秘結한 증상에 頻用되어 왔다[1]. 최근에는 紫草 抽出物이 가지는 抗菌作用에 대한 연구가 진행되고 있다[8].

김 등[11]이 沆瀣丹이 이들 병리기전에 부분적으로 작용하고 있다고 설명하였으며 박 등[12]이 消風散이 흰쥐의 histamine 유리 억제와 lymphokine 조절에 미치는 영향에 대해서 연구하였으나, 임상에 활용중인 紫草가 아토피 피부염에 미치는 영향에 대해서는 아직 많은 연구가 진행되지 않은 실정이다.

저자는 본 연구에서 紫草의 아토피 피부염에 대한 효능을 규명하기 위하여 Sprague-Dawley系 흰쥐에서 compound 48/80에 의해 유발된 비만세포의 탈과립 및 histamine을 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 실험동물 및 재료

1) 동물

실험동물은 샘타코에서 구입한 체중 250g전후의 Sprague-Dawley(SD)系 수컷 흰쥐를

사용하였다. 물과 사료는 자유롭게 먹도록 하였으며, 사육실의 온도는 21-23℃, 습도는 40-60%로 유지하였고, 낮과 밤의 주기는 각각 12시간으로 하였다.

2) 검액의 제조

자초 250g을 3L 둥근 플라스크에 넣고 2,500ml의 증류수를 가하여 냉각기가 부착된 전탕기에서 2시간 동안 가열한 후 여과지로 여과하였다. 여과액을 동결 건조하여 24.7g을 얻었다. 약물의 투여는 실험동물의 체중 100g 당 0.69 mg을 1ml의 식염수에 녹여 복강 주사하였다.

3) 실험군의 분류

SD系 흰쥐에서 비만세포의 탈과립과 histamine 유리 측정을 위한 실험군의 분류는 다음과 같다. 정상군(Normal group)은 생리식염수(0.5㎖/100g)를 희생 24시간, 12시간, 1시간 및 15분전에 각각 1회 복강 내로 주입하였다. 대조군(Control group)은 생리식염수(0.5㎖/100g)를 희생 24시간, 12시간, 1시간 전에 각각 1회 복강 주사한 다음 희생 15분전에 compound 48/80(0.5㎎/㎖/100g)을 복강 주사하였으며, 실험군(Sample group)은 생리식염수 대신 자초(0.69㎎/100g)를 대조군과 같은 방법으로 복강 주사하였다. 실험동물은 모든 군에서 각각 6마리로 하였다.

2. 비만세포의 탈과립 유발

Compound 48/80에 의해 anaphylactic shock을 유발시킨 다음 비만세포의 탈과립 정도를 관찰하였다. 모든 동물군에서 마지막 복강 주사 시행 15분경과 후 경추 탈구법으로 희생시킨 다음, 복벽 중앙선을 절개하여 메탄올을 복강 내로 주입하여 10분간 고정한 후 장간막을 채취하여 흐르는 물에 수세하고, 파라핀 절편을 작성한 후 0.25% toluidine blue로 염색한 다음 Balsam으로 봉입하여 관찰하였다.

3. Histamine 유리 유발

Histamine 분비에 미치는 효과는 비만세포 탈과립 억제효과를 관찰한 위 실험동물의 심장에서 희생 직전 채혈하여 관찰하였으며, 채혈한 혈액은 EDTA tube에 담아 4℃에서 1800rpm, 10분간 원심 분리하여 혈장만을 분리한 후 사용하였다. histamine의 정량은 ELISA kit(BECKMAN culture company)를 이용하였다.

4. 통계처리

실험결과분석은 Student's t-test를 행하여 $p<0.05$를 유의성이 있다고 평가하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 비만세포의 탈과립 억제효과

실험동물의 장간막 조직 절편을 광학 현미경으로 관찰한 결과 생리식염수만을 투여한 정상군에선 정상적인 형태의 mast cell들이 관찰되었다(Fig. 1: A, B). 그러나 compound 48/80 만을 처리한 대조군에선 대부분의 mast cell들이 정상적인 형태를 잃고 탈과립 양상을 보였으며(Fig. 1: C, D), 실험군(Fig.

1: E, F)은 정상군 수준에는 못 미치지만 탈과립 세포들 사이에 정상조직과 유사한 형태의 mast cell들을 관찰할 수 있었다.

장간막 mast cell들의 탈과립 정도를 100배 현미경시야에서 무작위로 측정한 결과, 생리식염수만을 투여한 정상군의 비만세포 탈과립 정도는 6.10 ± 0.20%, compound 48/80 만을 투여한 대조군은 87.56 ± 11.00%, 자초로 전처리한 후 compound 48/80 을 투여한 실험군은 33.14 ± 10.25% 로, 대조군에 비해 mast cell의 탈과립 정도가 현저히 억제되는 것으로 나타났다($p<0.05$).(Table 1, Fig. 2).

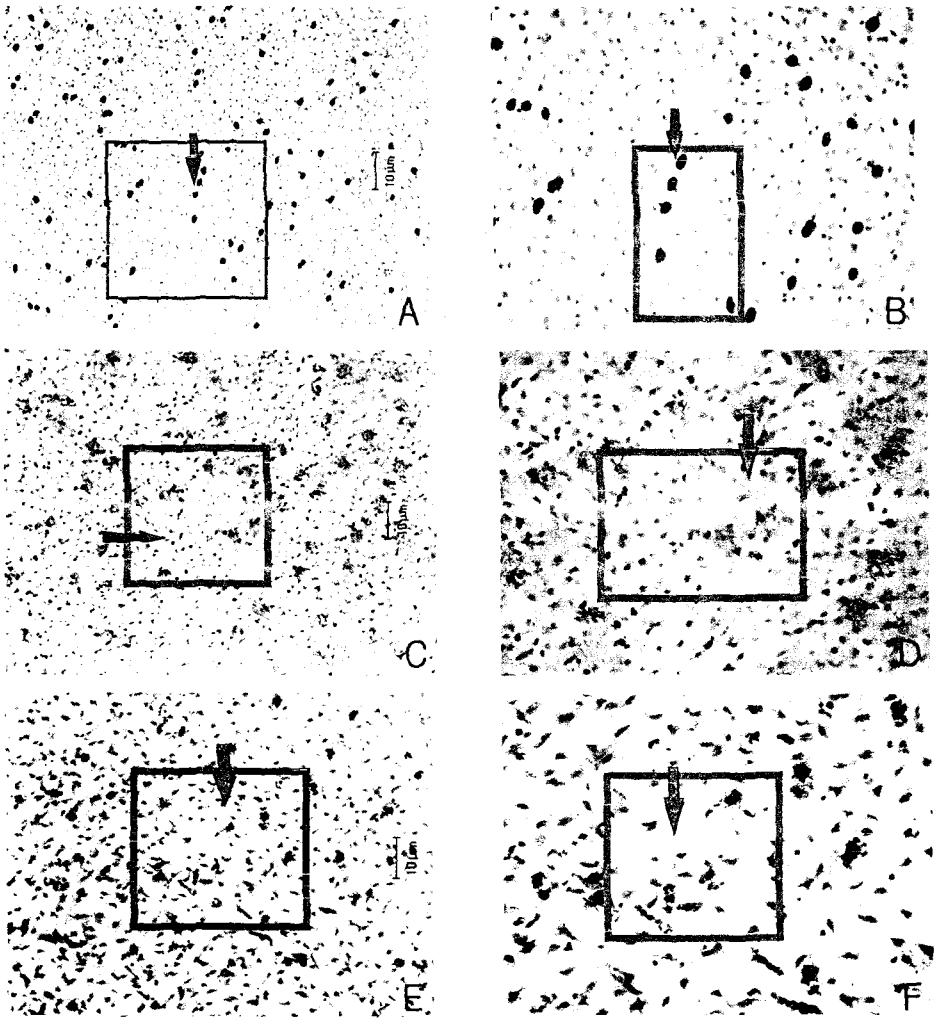

Fig. 1. Representative Photomicrographs Showing Degranulation of Mesenteric Mast Cells in SD Rats. Original Magnifications: ×100 (left column), ×200 (right column). A-B, Normal; C-D, Control; E-F, Sample.

Table 1. Percentage of Degranulation of Mesenteric Mast Cells in SD Rats

Group	Total	Degranulation	Degranulation %
Normal	77.33±13.84	4.67±0.67	6.10±0.20
Control	76.00±15.94	67.67±16.70	87.56±11.00
Sample	61.29±6.65	61.29±6.65	33.14±10.25*

The number are shown as mean ± SEM.

* indicates that their statistical significances are $p<0.05$, compared with Control group, respectively.

Normal; Normal saline treated

Control; Compound 48/80 treated(0.5㎎/100g, i.p.)

Sample; *Lithospermum erythrorhizon* pretreated(0.69㎎/100g, i.p. at 24, 12, and 1hr before compound 48/80 i.p. injection)

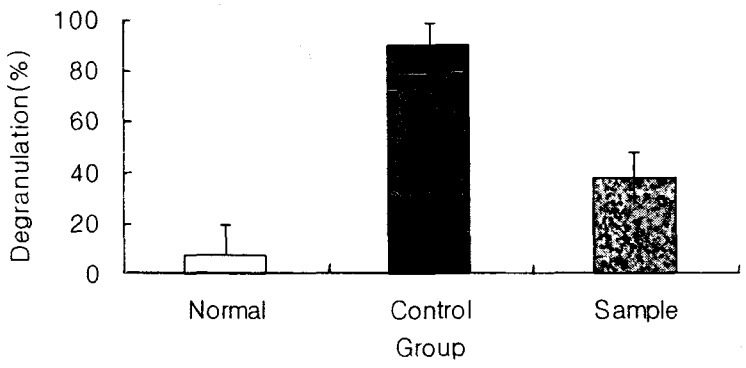

Fig. 2. Histograms Representing the Percentage of Degranulation of Mesenteric Mast Cells in SD Rats.

2. Histamine 유리 억제 효과

실험동물의 심장에서 희생 직전 채혈한 혈액 중 혈장에서 얻은 histamine 분비를 정량한 결과, 정상군과 대조군이 각각 25.34±4.58nM, 348.59±30.77nM로 나왔으며, 실험군은 284.96±30.28nM로 나와서 대조군에 비해 히스타민 유리 억제 효과를 보였다.(Table 2 Fig. 3).

Table 2. Effects of *Lithospermum Erythrorhizon* on the Histamine Release from Sprague-Dawley Rat Mast Cell Induced by Compound 48/80.

Group	Histamine (nM)
Normal	25.34±4.58
Control	348.59±30.77
Sample	284.96±30.28

The number are shown as mean ± SEM.
Normal; Normal saline treated
Control; Compound 48/80 treated(0.5㎎/100g, i.p.)
Sample; *Lithospermum erythrorhizon* pretreated(0.69㎎/100g, i.p. at 24, 12, and 1hr before compound 48/80 i.p. injection)

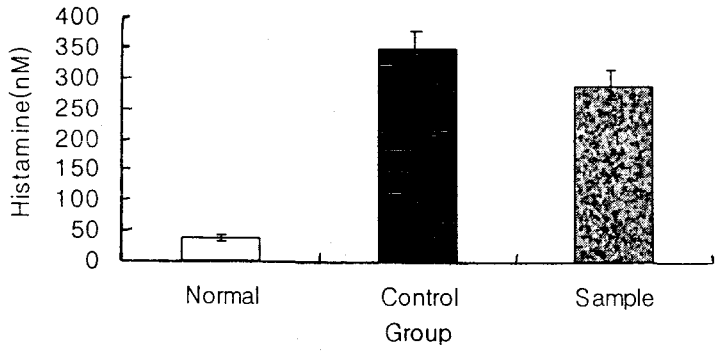

Fig. 3. Effects of *Lithospermum erythrorhizon* on the Histamine Release from SD Rat Mast Cell Induced by Compound 48/80. Error Bars Indicate Standard Error of the mean.

Ⅳ. 고 찰

아토피 피부염은 乾燥한 皮膚와 搔痒感, 慢性再發性 經過를 임상적인 특징으로 하여 유소아에서 호발되는 濕疹으로, 조직학적으로는 면역세포의 浸潤을 특징으로 한다. 부모에게 알레르기 질환이 있는 경우 그들의 자녀 중 50% 내지 80%에서 발병되는 遺傳的 素養을 가지고 있고, 알레르기성 鼻炎이나 氣管支 喘息 등의 아토피성일 가능성이 있는 질환을 흔히 동반하기도 한다[21].

아토피 피부염이 발생할 운명인 小兒의 65%에서 생후 1세 이전에, 90%에서 5세 이전에 아토피 피부염이 발병하는데[34], 嬰兒期 때 발생한 환자의 50%에서 생후 2-3세 이전에 아토피 피부염이 소실되며, 전체적으로 75%의 환자가 10-14세 때까지 好轉을 보이

고, 약 25%에서 성인기까지 持續되는 경과를 보인다. 우리나라 아토피성 피부염 小兒患者들 중 25%에서 팔, 다리 안쪽에 소위 닭살형 태로 보이는 毛孔角化症(Keratosis pilaris)이 나타나며, 역시 25%에서 입술이 건조하고 갈라지는 형태의 口脣炎(cheilitis)이 발견된다[21].

아토피 피부염의 유병률은 외국의 경우 소아의 10-15%[45], 국내의 경우엔 피부과 외래 환자의 8.6%를 차지하는 것으로 추정되고 있으며[14], 계속 증가 추세에 있다. 아토피 피부염에 대한 역학조사는 보고자마다 약간씩의 차이가 있지만, 전 인구의 약 10-20% 정도에서 나타나며, 우리나라 학동기 어린이의 아토피 피부염의 유병율은 약 14.7%이다[15].

그 이유로 공해 물질에의 露出 增加, 가족수의 減少 및 感染에의 露出 減少, 愛玩動物의 증가, 母體의 老齡化, 食習慣의 變化, 母乳授乳의 減少 등이 거론되고 있다[16,19,46].

10여 년 전에 비해서 아토피의 증상의 重症度가 더 높아졌으며, IgE 항체검사에서도 10여 년 전에 비해 연장아의 식품 항원에 대한 특이항체가 증가된 것으로 조사되었다. 이 결과는 아토피 피부염이 과거에는 嬰兒 濕疹이나 胎熱 등으로 대표되어 自然經過를 기대하던 것과는 달리 성장하면서도 지속되거나 심해지는 경향을 나타내고 있다[17]. 특히 다른 알레르기성 질환과는 달리 脫感作 療法에 대한 효과가 불분명하고 심한 搔痒感으로 인한 搔爬, 搔爬로 인한 鱗屑 및 苔癬化가 반복되는 惡循環이 거듭되며, 효과가 있는 것으로 보이는 steroid 제재도 장기간 사용에 어려움이 있어 治療에 限界를 나타내고 있다.

아토피 피부염은 韓醫學的에서는 奶癬, 胎癬, 胎斂瘡, 胎瘡, 濕疹, 濕瘡, 四彎風, 浸瘡 범주에서 살펴볼 수 있는데, 유아형은 흔히 胎熱로 알려져 있다. 病因으로 風熱, 血熱, 血虛로 인한 脾胃運化機能 失調로 생기는 내부의 胎火濕熱과, 외부로부터 침입하는 風濕熱이 肌膚에 蘊阻되어 형성된다고 認識하였다[27,28,30]. 胎熱은 熱邪를 받아서 생기는데, 유소아기에 생기는 염증상태를 胎毒이라 하고 胎毒이 심하게 나타나는 것을 胎瘡(胎毒瘡瘍)이라고 한다. 이러한 胎熱, 胎毒, 胎瘡은 태아의 熱毒으로 인해 흔히 발생되는 全身的인 증상으로 아토피 피부염 외의 일반적인 피부 질환까지도 포함하는 광범위한 의미로 쓰이고 있다[18]. 胎熱은 아토피 피부염의 유전적인 측면을 주로 언급하고, 奶癬이나 胎斂瘡은 후천적인 면에서 증상 위주로 파악한 것으로 보여 진다[20].

근래에 와서 아토피 피부염에 대한 연구가 많이 시도되었는데 臨床治療에 대하여 康[4]은 종합적인 체질의 판별이 중요하며 초기에는 養血解毒, 후기에는 養血補氣 해야 한다고 하였으며, 丁[3]은 증상이 심한 發作期는 증상 위주의 치료를 緩解期는 면역 기능을 향상시키는 치료를 위주로 해야 한다고 하였다.

양방에서도 아토피 피부염은 제 I 형 알레르기 반응기전에 의한 아토피 질환의 하나로 구분되면서도 다른 아토피 질환과는 달리 정확한 병인이 밝혀져 있지 않으며, 병인에 알레르기 기전이 얼마나 관여하는가에 대하여서도 논란이 있어왔다[5]. 그러나 대부분의 아토피 피부염 환자의 80-85%에서 혈청 총 IgE치가 상승되어 있고[16], 대부분 환자에게서 세포매개성 면역의 이상이 동반되어 있다[5,6,47].

면역학적으로 T 림프구의 활성화, 랑게르한스 세포의 자극증가, 사이토카인 체계의 이상, 세포매개성 면역의 감소, IgE의 증가 등이 지금까지 병인으로 알려져 있으며, 그 밖에도 혈관 작용성 매개체의 분비와 약리학적 반응의

변형도 아토피 피부염의 병태생리에 중요한 역할을 한다고 알려져 있다[36,49]. 이러한 혈관 작용성 매개체 중 히스타민은 비만세포와 호염구에서 분비되어 즉시형 과민반응과 搔痒感을 유발하는 주요 물질로서 작용하는데 두드러기, 喘息, 알레르기성 鼻炎 등의 알레르기 질환에서 그 역할이 비교적 잘 알려져 있지만 아토피 피부염에 있어서 그 역할에 대해서는 확실치가 않다[31,50]. 그러나 아토피 피부염의 苔癬化 병변에서 비만세포의 증가가 관찰되고, 히스타민이 아토피 피부염의 주증상인 搔痒感의 주요한 매개체이며, 항히스타민제로 대개 이러한 搔痒感이 소실되므로, 히스타민이 아토피 피부염에 어떠한 역할을 하리라 추정된다. 실제로 아토피 피부염 환자의 피부와 혈장에서 히스타민이 정상인에 비해 증가되어 나타나며, 아토피 피부염 환자의 비만세포와 호염구에서 정상인보다 히스타민 분비가 더 쉽게 일어나는 것이 관찰된다[42,43,44].

아토피 피부염과 히스타민에 대한 in vitro 연구에서, IgE 및 여러 물질로 자극한 후 아토피 피부염 환자의 백혈구를 살펴보았을 때, 정상인에 비해 히스타민 분비가 뚜렷이 증가된 것으로 밝혀져 있다. 이밖에 아토피 피부염 환자에서 콜린성 자극에 대한 cGMP의 반응증가, 베타 아드레날린성 자극에 대한 cAMP의 반응감소, cAMP phosphodie-sterase 활성증가 등 히스타민 분비의 생리적 조절기전의 不均衡이 관찰되는데, 이러한 비정상반응이 히스타민 분비에 영향을 주리라 여겨지고 있다. 또한 아토피 피부염의 특징적인 병변인 苔癬化, 表皮 過增殖에도 히스타민이 관여된다는 보고가 있다[22].

히스타민의 역할에 대한 in vivo 연구에서, Johnson 등[42]은 아토피 피부염 환자의 피부에서 히스타민이 증가되어 있다는 보고를 하였다. 아토피 피부염 환자의 혈장에서도 히스타민이 증가되어 있다는 보고가 지속적으로 있으며[43,44], Ring 등[43]은 특히 급성으로 악화될 때 히스타민이 증가한다고 하였다. 이러한 결과들은 히스타민과 아토피 피부염 발생과의 關聯性을 시사해 주는 소견이다.

그러나 1994년 Amon 등[51]이 아토피 피부염 환자의 혈장에서 히스타민이 증가되지 않는다는 상반된 결과를 보고하였으며 최근의 연구들에서 아토피 피부염의 搔痒感 및 피부염에 히스타민이 중요한 매개체로 작용하지 않으리라는 주장도 제기되고 있어 아토피 피부염과 히스타민과의 關聯性은 계속적으로 연구되고 있는 실정이다.

아토피 피부염의 병리기전은 그래서 종전까지는 IgE에 감작된 비만세포가 histamine 등의 화학매체들을 분비시켜 부종, 붉은 반점 및 소양 등과 같은 증상들이 발생되는 것으로 설명해왔으나[23,31], 이것만으로 慢性 炎症狀態를 나타내는 이유와 아토피 피부염 환자에서 흔히 보이는 세포매개성 면역기능의 저하를 충분하게 설명할 수 없었다. 그렇지만 세포성 면역에서 중요한 위치를 차지하는 T림프구 아형 또는 그와 관련된 cytokine이 면역체계에 관여한다는 사실이 규명된 다음 이 부분에 대한 설명이 가능해졌고, 최근에는 세포면역을 담당하는 T세포 및 그 아형의 이상, 그로 인해 나타나는 cytokine의 불균형이 아토피피부염을 일으키는 중요기전이 된다고 설명하고 있다[5,32,52].

생체 내 결합조직에 널리 분포되어 있는 비만세포는 Ehlich에 의해 처음 관찰되었으며 IgE의 감작에 의해 脫顆粒 되면서 분비하는 물질이 알레르기 반응을 일으키는 작용을 하는 것으로 알려져 있다[53]. 喘息이나 알레르기성 鼻炎에서 비만세포에 의한 면역기전이 일

차적으로 작용하는 것과는 반대로 아토피 피부염에서는 비만세포의 역할이 별로 중요하지 않을 것으로 설명하기도 하지만, 비만세포의 분비물이 炎症과 搔痒感을 유발하는 것 이외에 아토피 피부염 피부의 表皮의 增殖을 유발할 수 있다고 알려져 있다. 따라서 비만세포에서 분비되는 TNF-α는 Th1세포의 증식을 억제하고, 비만세포의 탈과립 물질이 아토피 피부염의 면역반응이 Th2형 반응으로 기울도록 하는 역할을 하는 것으로 생각되며, 실제로 아토피 피부염의 환자의 혈청에는 TNF-α가 증가되어 있고 이는 혈청의 히스타민 증가와 일치한다고 한다[5].

이에 臨床에서 아토피 피부염 환자들에게 頻用되고 있으며 임상상 효과를 보이고 있는 紫草가 항알레르기 효과가 있다고 가정할 때, 체내 비만세포 탈과립의 억제정도와, 분비될 수 있는 histamine 유리억제에 어떤 영향을 미치고 있는지 알아보고자 본 실험에 임하게 되었다.

日本에서는 紫草의 항종양작용, 强心作用 등 각종 生理作用에 대한 보고가 있고, 國內에서는 紫草의 에탄올 추출물이 *Staphylococcus aureus*, 곰팡이, 효모류 등에 대해 抗菌作用에 대한 연구가 있다[8]. 紫草의 뿌리에는 Shikonin, Acetylshikonin, Alkannan, Isobutyrylshikonin, β-Dimethyl acryloylshikonin, β-Hydrxy isvaloryl shikonin, Teracryl shikonin 등의 성분이 들어 있어 고농도에서 抗菌力을 가진 것으로 밝혀졌다[7]. 그러나 실제로 臨床에서 이용되는 凉血活血, 解毒透疹시키는 효능으로 瘡瘍, 濕疹, 斑疹 등을 치료하는 效能에 대해서는 많은 연구가 진행되지 않은 실정이다.

紫草는《神農本草經》에 처음 나오는 藥材로 心腹에 있는 邪氣, 五疸 등을 다스리며, 中氣를 補益하고 九竅를 滑利시키며 水道를 통하게 한다고 하였고,[1] 錢[29]은《小兒藥證直訣》에서 紫草散을 이용하여 紫草茸, 釣鉤藤을 각각 같은 분량으로 가루를 내어 小兒의 瘡疹이 더디게 나오는 것을 치료하였다. 日本에서는 에도시대 후기부터 紫根에 참기름과 當歸, 蜜蠟, 豚脂 등을 함께 처방하여 紫雲膏라는 피부 연고로 사용하여 왔는데 주로 凍傷이나 火傷, 痔疾, 濕疹 등에 효과가 있다[13].

본 실험은 紫草의 아토피 피부염에 대한 效能을 규명하기 위하여 Sprague-Dawley系 흰쥐에서 compound 48/80에 의해 유발된 비만세포의 탈과립 및 histamine 분비 정도를 관찰하는 실험을 진행하였다.

紫草가 mast cell의 탈과립 과정을 현저하게 억제시켰는지 알아본 실험에서 사용된 compound 48/80은 P-meth-oxy-N-methylphenethyl amine의 저분자량의 polymer로 비만세포의 세포질 내로 칼슘 이온의 유입을 증가시켜 vasoactive amine을 유리하는 물질로서 비만세포의 탈과립을 유도하는 인자들 가운데 가장 많이 사용되는 약제다[35]. 흔히 생쥐에서 IgE항체를 생산하는 것이 어렵고, 항원을 반복 주사해야 하며, IgE항체의 면역보강제를 사용해야 하므로, 생쥐의 strain에 따른 반응성 정도를 고려해야 하는 전통적인 아나필락시스 모델보다는 이를 이용하는 것이 경제적, 시간적인 면에서 절약을 할 수 있게 되므로, 여러 가지 알레르기 질환에 사용하는 약제들을 실험하는데 있어 자주 사용된다[24].

실험결과 SD rat의 비만세포의 탈과립 억제효과에 대하여 생리식염수만을 투여한 정상군의 비만세포 탈과립 정도는 6.10±0.20%, compound 48/80만을 투여한 대조군은 87.56±11.00%, 자초로 전 처리한 후 compound 48/80을 투여한 실험군은 33.14±10.25%로, 대

조군에 비해 mast cell의 탈과립 정도가 현저히 억제되는 것으로 나타났다($p<0.05$).

비만세포 탈과립 억제 효과를 관찰한 실험동물의 심장에서 희생 직전 채혈한 혈액 중 혈장에서 얻은 histamine 분비를 정량한 결과, 정상군과 대조군이 각각 25.34±4.58nM, 348.59±30.77nM로 나타났으며, 실험군은 284.96±30.28nM로 나타나 대조군에 비해 histamine 유리 억제 효과를 보였다.

이상에서 나타난 실험결과를 살펴보면 紫草가 mast cell의 탈과립 정도를 유의성 있게 억제하였으며, 혈장 histamine 유리 정도도 억제한 것을 알 수 있다.

알레르기 I 형 반응에 있어 주요한 역할을 하는 비만세포의 탈과립을 억제하면서 동시에 비만 세포에서 분비되는 화학 매체 중 주요 매개물의 하나인 histamine의 유리를 억제하였다는 것은 결과적으로 화학 매체로 인하여 발생되는 血管擴張, 浮腫, 血小板 活性因子에 의한 局所的인 組織損傷과 같은 炎症性 變化를 차단하게 되었다는 것을 의미하며, 紫草가 임상상 항염증작용을 보이는 기전을 설명해주는 것이라 思料된다. 이는 알레르기 질환에 주로 사용되는 항히스타민제나 스테로이드 호르몬제가 비만세포 탈과립과 vasoactive amines의 유리를 억제하는 효과와 비슷한데, 비만세포의 세포막에 작용하여 칼슘의 세포질내 유입을 억제하거나 phosphodiesterase의 작용에 관여하여 비만세포 세포질내의 cAMP를 증가시켜 비만세포 탈과립을 억제하는 것으로 추정되는 桑白皮[24]처럼 紫草 역시 다른 기전으로 억제하고 있을 것으로 추정된다.

또한 紫草에 함유되어 있는 Shikonin은 다양한 작용 메커니즘에 의하여 세포독성을 나타내는 것으로 알려져 있다. Shikonin의 모핵인 quinone류는 oxidative stress의 형성을 수반하게 되고 이어서 일정한 과정을 거쳐 DNA에 작용하여 세포분열을 억제하게 되는데 이러한 작용이 비만세포의 탈과립의 억제에도 영향을 주는 것으로 예상된다[7,25,48].

실험 결과로 미루어 보건데, 炎症反應과 관계되는 비만세포의 탈과립 정도와 histamine의 유리 정도를 抑制하는 작용이 있는 紫草는 瘙痒感이 극심하게 나타나는 아토피 피부염 환자의 초기 증상에 활용할 수 있으며, 또 紫草의 效能이 凉血活血시키는 작용이 있다는 점에서 慢性보다는 急性, 熱性 아토피에 보다 더 의미 있게 사용될 수 있을 것으로 思料된다.

이상에서 비만세포에서의 탈과립과 히스타민 유리억제에 미치는 영향을 살펴봄으로써 臨床에서 자주 응용되고 있는 紫草의 효과를 실험적으로 증명한 것으로 보인다. 다만 현재까지는 이러한 韓藥材의 항염증 작용에 대한 기전이 명확하게 밝혀져 있지는 않은 상태이므로, 이에 대해 좀 더 다양한 향후 연구가 이루어지고 검토되어져야 하겠다.

이외에도 아토피 피부염과 histamine 과의 관련성에 다소 의문이 제기되고 있는 상황에서[31], 최근 아토피 피부염의 기전을 설명해 주고 있는 cytokine의 변화[31]에 대한 추가적인 연구도 수행되어야 하겠다. 또 아토피 피부염에 대한 韓方治療가 대부분 長期的으로 이루어지고 있다는 것을 감안할 때, 長期投與 시 우려되는 여러 문제들에 대한 연구도 병행되어져야 할 것으로 思料된다.

V. 결 론

紫草의 아토피 피부염에 대한 억제효과를 관찰하기 위하여 Sprague -Dawley系 흰쥐에서 compound 48/80에 의해 유발된 비만세포의 탈과립 및 histamine 분비에 미치는 효과를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 紫草는 비만세포의 탈과립 정도를 유의성있게 억제하였다($p<0.05$).
2. 紫草는 혈장 histamine 유리를 억제하는 효과가 있었다.
3. 紫草는 아토피 피부염의 치료에 유효한 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 이상인. 本草學. 서울:영림사. 1993:196-197.
2. 홍창의. 소아과학. 서울:대한교과서 주식회사. 2001:1145-1148.
3. 정규만. 알레르기와 한방. 서울:제일각. 1985:101-108.
4. 康秉秀. 韓方臨床 알레르기. 서울:成輔社. 1988:196-201.
5. 殷熙哲. 皮膚免疫學. 서울:서울대학교출판부. 1999:27-34.
6. 康晰榮. 알레르기 疾患의 診斷과 治療. 서울:一潮閣. 1995:241-52.
7. 윤광재. 자초뿌리의 成分 및 抗菌力에 관한 硏究. 경희약대논문집. 1988;16:155-161.
8. 박욱연, 장동석, 조학래. 자초 추출물의 항균특성. 한국영양식량학회지. 1992;21(1):97-100.
9. 공남미, 지선영. 아토피 피부염의 양한방적 고찰. 대한외관과학회지. 1999;12:241-253.
10. 권미원, 이해자, 박은정, 황우준. 아토피 피부염 환자 20명에 대한 임상적 고찰과 ECP의 변화. 대한소아과학회지. 2000;14(2):121-132.
11. 김우연. 沆瀣丹이 아토피피부염 환자 단핵세포의 Cytokine 분비능에 미치는 영향. 2000. 경희대학교 대학원 박사학위논문.
12. 박성남. 消風散이 BALB/c Mouse를 이용한 Atopy 피부염 Model에 미치는 영향. 2002. 경희대학교 대학원 박사학위논문.
13. 약품식물학연구회. 약품식물학각론. 서울:한국학습교재사. 1983:332
14. 박영민, 박홍진, 김태윤, 김정원. 피부과 외래환자에서 아토피 피부염의 상대 빈도와 임상적 특징 및 검사소견에 관한 연구. 대한피부과학회지. 1997;35:96-106.
15. 대한 소아알레르기 및 호흡기 학회. 한국 어린이/청소년 알레르기 질환에 관한 전국적인 역학 조사 결과 보고서. 대한 알레르기 및 호흡기 학회. 1995;1-78.
16. 이혜란. 아토피 피부염. 소아과학회지. 2000;43(9):1161-1167.
17. 이해성, 김종서, 편복양. 소아 아토피 피부염의 빈도와 원인의 변화. 소아 알레르기 및 호흡기학회지. 2002;12(4):263-270.
18. 양재하, 박순달, 공남미. 아토피 피부염의 양한방적 고찰. 경산대학교 한의과대학 부설 제한동의학술원 논문집. 2000;4(1):416-427.
19. 윤화정, 고우신. 아토피 피부염 환자의 한의학적 유형분류에 대한 임상적 연구. 한

의학연구소 동의학연구소. 2001;5:43-57.
20. 정환수, 이진용. 加味熱多寒少湯 투여후 아토피 피부염 환자의 임상상 변화에 대한 연구. 대한한방소아과학회지. 2001;15(2):184.
21. 이기영. 아토피 피부염에서 아토피 지표의 의미. 소아알레르기 및 호흡기. 1994;4(12):11-24.
22. 백종현, 이무형, 김낙인, 허충림. 아토피 피부염 환자의 혈장 히스타민 농도. 대한피부과학회지. 1999;37(11):1553-1559.
23. 허충림. 피부알레르기. 경희의학. 1996;12(2):108-16.
24. 전병득, 송창호, 최영숙, 박병건, 이무삼. 상백피가 compound 48/80에 의하여 유도된 anaphylatic shock와 비만세포의 히스타민 유리에 미치는 영향. 대한해부학회지. 1991;24(2):193-203.
25. 조훈, 정용석, 방문수, 류성렬, 조병욱. Shikonin 유도체의 합성 및 그의 항암성 평가. 응용화학. 1998;2(1):396-399.
26. 楊思澍. 中醫臨床大全(下). 北京:北京科學技術出版社. 1988:890-1.
27. 中國中醫研究院. 中醫兒科學. 中國古籍出版社. 1994:348-50.
28. 許履和. 實用中醫外科學. 上海:上海科學技術出版社. 1985:461-3.
29. 錢乙. 小兒藥證直訣原文對譯. 여강출판사. 2002:241-242.
30. 吳謙. 醫宗金鑑(下). 北京:人民衛生出版社. 1982:443-4, 451-2.
31. 변대규, 김진우. cytokine이 T세포 아형의 발생에 미치는 영향. 소아알레르기 및 호흡기. 1996;6(2):20-32.
32. Del Prete G. Human Th1 and Th2 lymphocytes : their role in the pathophysiology of atopy. Allergy. 1992;47:450-5.
33. Kristal L, Clark RAF. Atopic Dertmatitis. Philadelphia. WS Saunders Company. 1996:195-204
34. Clark RA, Kristal L. Atopic deramtitis. In: Sams WM. Lynch PJ. editors. Principles and practice of dermatology. New York. Churchill Linvingston. 1996:403-18.
35. Ivan Roit. Essential Immunology. 9th ed.. Malden:Blackwell Science. 1991:206.
36. Cooper KD. Atopy dermatitis-Recent trends in pathogenesis and therapy. J Invest Dermatol. 1994;102:28-137.
37. Mosman TR, Cherwinski HM, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clones. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. J Immunol. 1986;136:2348-2357.
38. Behrendt H, Ring J. Histamine. antihistamines and atopic eczema. Clin Exp Allergy. 1990;20(suppl 4):25-30.
39. Parker CW, Kennedy S. Eisen AZ. Leukocyte and lympnocytic cyclic AMP response in atopic eczema. J Invest Dermatol. 1977;68:302-306.
40. Busse WW, Lee TP. Decreased adrenergic responses in lymphocytes and granulocytes in atopic eczema. J Allergy Clin Immunol. 1976;58:586-596.
41. Katayama I. Yokozeki H, Nishioka K.

Mast-cell-derived mediators induce epidermal cell proliferation:clue for lichenified skin lesion formation in atopic dermatitis. Int Arch Allergy Immunol. 1992;98:410-414.

42. Johnson HH, DeOREO GA, Lascheid WP, et al. Skin histamine levels in chronic atopic dermatitis. J Invest Dermatol. 1960;34:237-238.
43. Ring J. Plasma histamine concentrations in atopic eczema. Clin Allergy. 1983;13:545-552.
44. Fujisawa T, Komada M, Iguchi K, et al. Plasma histamine levels in normal and atopic children. Ann Allergy. 1987;59:303-306.
45. Larsen F, Diepgen T, Svensson A. The occurrence of atopic dermatitis in north Europe:An international questionnaire study. J Am Acad Dermatol. 1996;34:760-4.
46. Barnetson R, Rogers M. Childhood atopic eczema. Br Med J. 2002;324: 1376-9.
47. Jones HE, Inouye JC, McGerity JL, Lewis CW. Atopic disease and serum immuglobulin-E. Br J Dermatol. 1975; 92(1):17-25.
48. Young Ho Kim, Hwan Mook Kim, Byung Sun Min, Masao Hattori, Meselhy R, Meselhy : Cytotoxicity of Shikonin Metabolites with Biotransformation of Human Intestinal Bacteria. J Microbiology and Biotechnology. 2000;10(4):514-517.
49. Hanifin J, Chan SC. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Dermatol Ther. 1996;1(1):9~18.
50. White MV. The role of histamine in allergic disease. J Allergy Clin Immunol. 1990;86:599-605.
51. Amon U, Menz U, Wolff HH. Investigations on plasma levels of mast cell mediators in acute atopic dermatitis. J Dermatol Sci. 1994;7:63-67.
52. Hanifin JM. Atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol. 1982;6;1-13.
53. Ehlich P. Beitrage zur Kenntniss der Anilinfarbungen und lhrer Verwendung in der mikroskopischen Technik. Arch Mikros Anat. 1877;13:263-77.