

원저

## 류마티스 관절염에 대한 한약의 면역학적 연구동향

최도영<sup>#</sup> · 이재동<sup>#</sup> · 백용현<sup>#</sup> · 이송실<sup>\*</sup> · 유명철<sup>§</sup> · 한정수<sup>§</sup> · 양형인<sup>㉠</sup> · 박상도<sup>㉠</sup> ·  
유미현<sup>\*</sup> · 박은경<sup>\*</sup> · 박동석<sup>#</sup>

<sup>\*</sup>경희대학교 골관절질환 한방연구센터

<sup>#</sup>경희대학교 한의과대학 침구과

<sup>§</sup>경희대학교 의과대학 정형외과

<sup>㉠</sup>경희대학교 류마티스내과

Abstract

### Recent Trends of Immunologic Studies of Herbal Medicine on Rheumatoid Arthritis

Choi Do-young<sup>#</sup>, Lee Jae-dong<sup>#</sup>, Back Yong-hyeon<sup>#</sup>, Lee Song-shil<sup>\*</sup>, Yoo Myung-chul<sup>§</sup>,  
Han Chung-soo<sup>§</sup>, Yang Hyung-in<sup>㉠</sup>, Park Sang-do<sup>㉠</sup>, Ryu Mi-hyun<sup>\*</sup>,  
Park Eun-kyung<sup>\*</sup> and Park Dong-seok<sup>#</sup>

<sup>\*</sup>Oriental Medicine Research Center for Bone & Joint Disease, Kyung Hee University

<sup>#</sup>Dept. of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medical, Kyung Hee University

<sup>§</sup>Dept. of Orthopedic Surgery, College of Medicine, Kyung Hee University

<sup>㉠</sup>Division of Rheumatology, Dept. of Internal Medicine, College of Medicine, Kyung Hee University

\* 본 연구는 2003년도 보건복지부 한방치료기술 연구개발사업 지원 연구비에 의하여 수행되었음(03-PJ9-PG6-SO01-0002)

· 접수 : 2004년 7월 22일 · 수정 : 2004년 7월 24일 · 채택 : 2004년 7월 25일

· 교신저자 : 박동석, 서울시 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 골관절질환 한방연구센터

Tel. 02-958-9206 E-mail : dspark49@yahoo.co.kr

**Objective** : Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease that pathogenesis is not fully understood and one of the most intractable musculoskeletal diseases. The concern in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis has been increased since 1980's and many immunotherapeutic agents including disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) were developed and became the mainstay of treatment of rheumatoid arthritis. However, the cure of the disease has hardly been achieved. In oriental medicine, rheumatoid arthritis is related to Bi-Zheng(痺證), that presents pain, swelling, and/or loss of joint function as major clinical manifestations, and also known to be deeply involved in suppression of immune function related to weakness of Jung-Ki(正氣). The herbal medicine, empirically used, could be a potential resource of development of new immunotherapeutic agents for rheumatoid arthritis.

**Methods** : We developed a search strategy using terms to include "rheumatoid arthritis and herbal medicine" combined with "Chinese medicine" and/or "Oriental medicine". The search was focused on experimental studies of herbal medicine (January 1999 to May 2004), which is known to have effects on immune function of patients with rheumatoid arthritis. Computerized search used Internet databases including KISS and RISS4U (Korea), CNKI (China), MOMJ (Main Oriental Medicine Journal, Japan), and PubMed. The articles were selected from journals of universities or major research institutes.

**Results** : The literature search for experimental studies on effects of herbal medicine on immunity of rheumatoid arthritis retrieved a total of 21 articles (Korea ; 8, China ; 12, Japan ; 1). Of 21 articles, 10 were related to single-drug formula, 2 to drug interaction, and 9 to multi-drug formula. Single-drug formula was mainly used for aqua-acupuncture and researches on active components. Studies of drug interaction emphasized harmony of Ki-Hyul(氣血) and balance of Han-Yeul(寒熱). Multi-drug regimen was mainly found among formulas for Bo-Ki-Hyul(補氣血) and Bo-Sin(補腎).

**Conclusion** : Studies on rheumatoid arthritis were performed both in vitro and in vivo. in vitro study, LPS-stimulated splenocytes and synoviocytes were treated with herbal medicine, resulting in proliferation and activation of immune cells and suppression of cytokine activities. in vivo study CIA animal model demonstrated that herbal medicine decreased antibody production and improved function of immune cells. In cellular and molecular study herbal medicine showed profound effects on the level of mRNA expression of certain cytokines related to immune function. This study revealed that herbal medicine has significant immune modulatory action and could be used for recovery of immune dysfunction of rheumatoid arthritis patients.

**Key words** : Rheumatoid Arthritis, Immunity, Herbal Medicine, Oriental Medicine

## I. 서론

류마티스 관절염(rheumatoid arthritis, RA)은 일반적으로 관절의 염증, 종창, 통증, 기능상실 등을 수반하며 만성적으로 진행되어 활막조직의 과대 증식과 뼈 및 연골의 파괴를 초래하는 전신성 자가면역 질환으로 알려져 있다. 아직까지 그 발병원인이 명확하게 밝혀지지 못하였지만 활막염이 유발되면 화학주성 인자가 형성되고, 활성화된 활막세포 표면에 세포유착분자 발현이 항진되어 관절 안으로 임파구와 단핵구가 이동하고, MHC II 항원분자와 임파구 활성화에 관여하는 부수 분자들이 발현되어 침윤된 T cell를 활성화시킨다. 활성화된 보조 T cell은 B cell을 자극하여 항체를 생성하며, 항체의 일부가 자신의 IgG 분변부위에 부착하여 면역복합체를 형성한다. 자신의 IgG에 대하여 만들어진 자가항체를 류마티스인자(rheumatoid factor, RF)라 하며, 이들 면역복합체는 보체를 활성화하여 염증반응을 일으키고, 염증반응으로 모여든 염증세포들은 리보솜 단백질분해효소, 프로스타글란딘, oxygen radicals를 분비하여 관절의 collagen과 연골을 손상시킨다. 임파구활성인자 IL-1은 collagen 분해효소를 활성화하여 collagen의 파괴를 더욱 촉진시킨다. 이와 같이 RA의 병리적 기전에는 면역조절의 이상이 중심적 역할을 하는 것으로 밝혀져 있다.

한의학에서 류마티스 관절염이란 명칭을 직접 언급한 바는 없지만 문헌에 기록된 증상으로 미루어 볼 때 痺證, 痺痛, 歷節風과 같은 病證과 매우 흡사하며, 발병원인은 風·寒·濕 外邪의 침입과 肝腎의 虛損이 주된 요인으로 간주되고 있다. 邪氣의 침입은 대체로 생체의 正氣가 虛弱한 경우에 발생하는데, 正氣는 인체의 정상적인 생리기능을 영위하는 필수적인 조건이며 邪氣에 저항하는 기능을 수행하므로 면역기능을 대변하는 한의학적 개념이라고 볼 수 있다. 肝

과 腎은 藏血과 藏精의 臟腑로서 精血은 正氣의 근원이 되므로 생체의 면역체계에 중요한 영향을 미치게 된다. 한편 한의학에서 腎主骨, 肝主筋의 이론을 근간으로 臟腑辨證에 따라 肝腎의 虛實과 精氣血의 盛衰를 조절하는 방법이 근골격계 질환을 치료함에 있어서 기본적인 원칙으로 제시되기도 하였다.

류마티스 관절염이 근골격계 질환 중 대표적인 질환의 하나로서 발병원인이 명확하게 밝혀진 바가 없다. 20세기 후반에 많은 연구를 통하여 RA는 면역조절 기능의 불균형에서 기인된다는 사실이 입증되면서 류마티스 관절염의 치료제 개발은 대부분 항염, 진통 및 면역억제 등에 집중되었고, steroid hormone의 임상활용이 급격히 증가하여 지금까지 널리 사용되고 있다. 그러나 steroid hormone의 부작용이 점차 알려지고 류마티스 관절염에 효과적인 치료 약물이 아직 개발되지 않은 시점에서 기존의 류마티스 관절염 치료제에 대한 부작용을 줄이거나 효용성을 높이려는 노력이 속출하면서 천연물 개발에 관심이 새롭게 모아지고 있는 실정이다.

최근 전통적으로 痺證, 歷節風 등에 사용되었던 한약 및 처방과 다양한 한의학적 치료법이 류마티스 관절염에 미치는 영향을 탐색하는 연구가 이어졌으며, 국내외에서 한의학의 일부 치료법이 긍정적인 효과를 나타낸 것으로 보고되었다. 대표적으로 류마티스 관절염에 대한 봉독요법의 면역조절 효과를 보고한 논문이 PubMed에서 다수 검색되었고, herbal medicine에 관한 논문도 증가하는 추세이다. 이에 본문은 한국, 중국, 일본을 중심으로 1999년부터 2004년까지의 국내외 상위 학회지에 발표된 실험논문을 주로 검색하여 면역학적 측면에서 류마티스 관절염 치료에 활용된 한약 및 처방의 경향성을 파악하고, 향후 류마티스 관절염의 면역조절에 기여할 수 있는 한약 및 처방을 모색하기 위한 기초적 자료를 수집하며, 새로운 치료제 개발에 동서의학의 접점을 찾는 데 목적을 두고 있다.

## II. 본 론

본 연구는 1999년 1월부터 2004년 5월까지 발표된 국내의 학술논문 중 류마티스 관절염의 면역기능에 영향을 미치는 한약 및 처방에 관한 실험적 내용을 주로 검색하여 그 특성을 분석하였는데, 구체적인 자료수집 방법과 분석은 다음과 같이 수행하였다.

### 1. 자료수집

한국, 중국, 일본, 서양의 대표적인 학술저

널 및 인터넷 사이트를 통하여 “류마티스 관절염 (RA)”과 “한약 (herbal medicine)”이란 주제로 관련 목록과 DB화된 논문을 검색하였다.

인터넷 사이트에 DB화된 학술자료를 이용하는 경우 한국, 중국, 서양의 자료형태에 따라 류마티스 관절염에 관련된 논문을 충분히 검색할 수 있도록 Table 1과 같이 검색어를 각각 구분하여 선정하였으며, 일본의 자료는 경희의료원 소장 和漢醫學 및 東洋醫學에 관련된 학회지의 목차를 활용하였다.

Table 1. 국내외 검색 사이트 및 학회지

국명	검색 사이트	학회지	검색어	편수
한국	http://search.koreanstudies.net (한국학술정보) http://www.riss4u.net (한국교육학술정보원)	한의학 관련 공식발행 학회지	관절염, 류마티스 관절염, 비증, 비통, 역절, 역절풍	8
중국	http://www.cnki.net (清華同方)	中國中醫藥 및 中華中醫藥 관련 학회지	類風濕關節炎, RA, 痺證, 痺痛, 骨痺, 頑痺, 歷節 등과 中藥, 中醫藥, 免疫을 조합하여 검색	12
일본	-	경희의료원 도서관 소장 和漢醫學 및 東洋醫學 관련 학회지 ① 東洋醫學雜誌 (Kampo Medicine) ② 和漢醫學雜誌 (J. of Traditional Medicines) ③ 日本生藥雜誌 (Natural Medicines) ④ 日本藥理學雜誌 (Folia Pharmacologica Japonica)	관련 학회지의 목록에서 류마티스 관절염에 관한 논문 발췌	1
서양	http://www.ncbi.nlm.nih.gov	PubMed에 수록된 herbal medicine 관련 자료	rheumatoid arthritis와 herbal medicine, chinese medicine, oriental medicine 등을 조합하여 검색	-

## 2. 자료선정

1999년 1월부터 2004년 5월까지 검색된 류마티스 관절염에 관한 한약치료 자료목록과 논문은 한국, 중국, 일본, 서양의 상위급(high grade) 학회지에 게재된 것으로 압축하였고, 학회지의 범위는 한방에 관련된 공식 발행 학회지 또는 대학과 국가 소속 연구기관의 학회지에 국한하였다.

류마티스 관절염에 대한 한약치료는 單味劑, 복합 처방, 藥鍼, 외용약 등으로 구분되며, 항염·진통·면역조절을 목표로 하는 연구가 가장 많이 진행되었고, 실험적 연구 (*in vitro*, *in vivo*) 가 선행된 것으로 자료조사에 나타났다.

본문은 류마티스 관절염에 대한 실험적 연구 중 면역조절을 target으로 하는 한약을 중심으로 동물성, 광물성 한약을 배제한 식물성 한약의 활용도를 탐색하기 위하여 국내외 실험연구 동향에 초점을 맞추어 자료를 선별하였다.

최종 선별된 자료 중 한국은 한약의 단미제, 약침, 처방을 포함한 8편이 검색되었고, 중국은 단미제, 단미제의 유효성분, 단미제의 배합관계, 처방, 후세 治驗方 등을 포함한 12편이 검색되었으며, 일본은 처방에 관한 1편이 검색되었고, PubMed는 한국, 중국 및 일본의 herbal medicine 관련 자료와 중복되어 분석에서 제외하였다.

## 3. 자료요약

### 3-1. 한국의 연구자료

#### 자료 1. 桂枝

【자료출처】 최유행, 김갑성, 이승덕. 대한침구학회지. 2001 ; 18(1) : 100-112

최 등은 桂枝 (*Ramulus Cinnamomum*) 藥鍼을 LPS (lipopolysaccharide)에 의하여 관절염이 유발된 생쥐의 陽陵泉 (Gb34)에 자극하여 면역기능에 미치는 영향을 관찰한 결과 Common iliac lymph node 내의 CD4+, CD8+ T cell과 macrophage 분포는 대조군에 비하여 감소하였고, 관절활액막 내의 IL-1β,

IL-2R, CD106+ (VCAM-1: vascular adhesion molecule-1) 분포 역시 대조군에 비하여 감소하였으므로 계지약침이 LPS 유발 관절염 동물모델의 세포성 면역반응을 억제하는 효과가 있었다고 보고하였다.

#### 자료 2. 鷄血藤

【자료출처】 최정식, 송태원, 김동희. 대한본초학회지. 2003 ; 18(3) : 79-88

최 등은 鷄血藤 (*Spatholobus suberectus* Dunn.)을 Bovine type II collagen으로 DBA/1J 생쥐에 관절염을 유발한 후 7주간 투여하여 대표적인 補氣血劑 八物湯의 효능과 비교한 결과 혈청내 IgG3 RF, IgG2b RF, IgM RF 모두 대조군에 비하여 유의한 감소를 나타냈고, IL-10의 분비량이 증가한 반면 TNF-α는 감소하였고, CD25+/CD4+, CD8+/CD3e+, CD69+/B220+, NK/CD3e+ 등의 세포수가 증가하여 제혈등이 초기 관절염 유발에 T, B 임파구를 모두 활성화시키고 체액성 면역과 세포성 면역을 모두 조절하는 효과가 있음을 보고하였다.

#### 자료 3. 防己

【자료출처】 이연경, 이병렬. 대한침구학회지. 2001 ; 18(4) : 125-142

이 등은 木防己 (*Stephania tetrandra*) 藥鍼이 관절염에 미치는 영향을 알아보기 위하여 *in vitro*와 *in vivo* 실험을 진행하였는데, *in vitro*에서 류마티스 관절염 환자로부터 hFLSC (human fibroblast-like synovial cell)와 DBA/1J 생쥐의 LFC (lung fibroblast cell)을 각각 분리하여 세포독성을 측정하고 hFLSC의 IL-1β, IL-6, TNF-α 및 MMP-2의 유전자 발현과 P38 MAP kinase 생성을 관찰한 결과 실험군에서 MMP-2의 발현을 제외하고 모두 유의한 억제효과가 있음을 확인하였다. *in vivo* 실험에서는 DBA/1J 생쥐의 CIA model을 이용하여 목방기 약침을 足三里穴 (S36)에 자극하고 비장무게와 비장세포의 CD4+, CD8+ T cell과 CD19+ B cell數

를 측정하였다. 또한 collagen II를 생쥐 귀의 피내에 주사하여 DTH(Delayed type hypersensitivity reaction)를 유발한 후 MTX(methotrexate)를 대조군으로 목방기 약침의 효과를 관찰한 결과 모두 유의한 억제효과가 있어 세포성 면역조절에 기여하는 것으로 보고하였다.

#### 자료 4. 牛膝

【자료출처】 이승덕, 김갑성. 대한침구학회지.

1999 ; 16(3) : 287-315

이 등은 牛膝 (*Achyranthis Radix*) 藥鍼이 LPS로 관절염이 유발된 BALB/c 생쥐의 세포성 면역반응을 관찰하였는데, LPS 처치 2일 후부터 2일 간격으로 右側 陽陵泉穴 (G34)에 매회 우슬 약침액을 100 $\mu$ l씩 총 6회 자극하고, Common iliac lymph node 내의 CD4+, CD8+ T cell, CD11b(大食細胞)의 분포와 관절 활액막(synovium) 내의 CD11b, CD56 (NK cell), CD54 (ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1), CD106 (VCAM-1), IL-1 $\beta$ , IL-2R의 분포 등을 측정하였다. 그 결과 LPS 處置群에서 3일 경과시 관절연골과 연결되는 부위에 윤활관절막세포가 과형성되고, 14일 경과시 섬유화 현상이 일어나 지방세포층 뿐만 아니라 관절강으로 이행되어 류마티스 관절염의 양상을 나타냈다. 이와 같은 동물 model에 우슬 약침을 자극한 경우 Common iliac lymph node 내의 Th 임파구 및 Tc 임파구의 분포가 감소하고, Common iliac lymph node 내와 활액막 내의 大食細胞 역시 감소되었으며, 활액막 내의 NK cell과 ICAM-1, VCAM-1, IL-1 $\beta$ , IL-2R 등의 분포도 모두 감소하여 LPS로 유발된 BALB/c mice의 관절염에 우슬약침을 陽陵泉穴과 상응하는 부위에 자극하였을 경우 면역 억제효과가 있는 것으로 보고하였다.

#### 자료 5. 赤芍藥

【자료출처】 성은미, 이병렬. 대한침구학회지.

2000 ; 17(1) : 221-250

성 등은 赤芍藥 (*Paeonia Lactiflora*) 藥鍼을 BALB/c 생쥐와 DBA/1J 생쥐에 투여하여 관절염에 미치는 영향을 관찰하였는데, collagen II로 DBA/1J 생쥐에 관절염을 유발한 CIA model에서 足三里穴 (S36)에 해당하는 부위를 정하고 1일 1회로 48일간 자극하여 대조약물 cyclophosphamide(CTX)와 비교한 결과 CTX에는 미치지 못하였지만 관절염 지표(AI)에 대한 억제효과를 나타냈고, 또한 오른쪽 귀의 피부에 collagen II를 塗抹하여 DTH를 유발한 후 24시간 경과시 실험군에서 역시 유의한 억제효과가 나타나 CTX와 비슷한 효과를 보였다. BALB/c 생쥐의 비장세포를 분리배양한 후 in vitro에서 적작약 약침을 처리하였을 경우 IL-12 (p35)와 IFN- $\gamma$  유전자 발현이 유의하게 증가하였고, DBA/1J 생쥐의 비장세포를 배양하여 LPS에 의하여 활성화된 CD4+, CD8+ T cell과 CD19+ B cell의 수와 표면 수용체 발현을 측정하고 억제효과가 있었다. 류마티스 관절염 환자로부터 활막세포를 분리하여 적작약 약침을 처리하였을 경우 IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  등의 발현과 IL-6, IL-1 $\beta$ 의 분비량이 유의하게 억제되는 효과를 나타낸 것으로 보고하였다.

#### 자료 6. 澤蘭

【자료출처】 이준호, 이병렬. 대한침구학회지.

2000 ; 17(1) : 287-318

이 등은 澤蘭 (*Lycopi Herba*) 藥鍼이 관절염에 미치는 영향을 탐색하기 위하여 류마티스 관절염 환자로부터 활막세포를 분리하여 약침액을 농도별로 48시간 처리하고 IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  등의 발현과 IL-6, IL-1 $\beta$ 의 분비량을 측정하고 인체 활막세포의 cytokine 유전자 발현 및 분비량이 모두 유의하게 억제되는 것으로 나타났다. DBA/1J 생쥐에 collagen II로 관절염을 유발한 다음 足三里穴 (S36)에 상응하는 부위를 정하고 1일 1회로 48일간 택란 약침을 자극하여 관절염 지표(AI)에 대한 억제효과를 대조약물 CTX와 비교한 결과 CTX에는 미치지 못하였지만 염증개선 효과를 나타냈고, 또한 오른쪽

귀의 피부에 collagen II를 塗布하여 DTH를 유발한 후 태관약침을 처치하고 24시간 경과시 ear edema에 대한 억제효과를 측정한 결과 유의한 변화가 나타나 CTX와 비슷한 효과를 보였다. BALB/c 생쥐의 비장세포를 분리배양한 후 in vitro에서는 태관약침을 처리하였을 경우 IL-12(p35)와 IFN- $\gamma$  유전자 발현이 유의하게 증가하였고, DBA/1J 생쥐의 비장세포를 분리한 후 LPS에 의하여 활성화된 CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> T cell과 CD19<sup>+</sup> B cell의 數와 표면 수용체 발현은 억제된 것으로 보고하였다.

### 자료 7. 補中益氣湯

【자료출처】 장선일, 윤용갑. 대한본초학회지. 2003 ; 18(3) : 143-151

처방구성-보중익기탕 가감방(人蔘 6, 黃芪 8, 當歸 6, 白朮 6, 陳皮 6, 甘草 2, 茵陳蒿 2, 黃芩 2)

장 등은 Bovine type II collagen으로 1차 감작된 DBA/1J mice에 LPS를 추가로 복강에 주사하여 관절염 유발을 촉진시켰고, 가감 보중익기탕 물추출분 100-150mg/kg을 1차 감작과 동시에 1일1회 45일간 경구 투여하였다. 1차 감작 후 36일 경과시 심장으로부터 채혈하여 혈청 중 Th1 cytokines인 TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ 와 Th2 cytokines인 IL-4, IL-10, IL-13 등을 측정한 결과 가감 보중익기탕의 농도에 따른 염증반응 지표(AI)가 감소하여 collagen II와 LPS 並用으로 유발한 생쥐의 관절염 증상에 개선효과를 나타냈고, Th1 cytokines이 농도 증가에 따라 현저하게 억제되었으며, Th2 cytokines인 IL-10, IL-13 등은 농도 증가에 따라 분비량이 증가하여 관절염 유발 동물의 과다하게 편향된 Th1과 Th2의 균형을 조절하는 것으로 보고하였다.

### 3-2. 중국의 연구자료

#### 자료 8. 牧丹皮

【자료출처】 湯文璐, 李俊, 徐叔雲. 中國藥理學通報. 2002 ; 18(6) : 656-660

湯 등은 牧丹皮 (모란: *Paeonia suffruticosa*

Andr.)의 total glucosides(paeoniflorin, paeonoside, paeonolide, apiopaeonoside)가 adjuvant arthritis (AA) 유발 SD rat의 면역기능에 미치는 영향을 알아보기 위하여 목단피의 추출물을 in vivo에서 경구 투여하고, in vitro에서는 농도별로 각각 처리하였다. concanavalin A (Con A)로 splenocyte의 proliferative response을 유발하고 이에 따른 IL-2의 분비증가, LPS로 복강내 macrophage의 IL-1, PGE2 분비를 각각 자극하여 in vivo와 in vitro에서 목단피 유효성분의 억제효과를 관찰한 결과 AA model SD rat에서 과다한 macrophage 형성으로 증가된 IL-1과 PGE2의 생성을 억제하며, in vitro에서 이러한 조절은 목단피가 macrophage를 target cell로 작용한 결과라고 추정하였다. 또한 AA model에서 Con A로 인한 splenocyte의 감소와 IL-2의 저하를 억제하기도 하여 세포성 면역에 대한 조절효과를 나타냈다고 보고하였다.

#### 자료 9. 山茱萸

【자료출처】 郭麗麗, 周勇, 王旭丹, 張麗, 趙世萍, 葛東宇. 中國免疫學雜誌. 2002 ; 18(3) : 197-199

郭 등은 Lewis 백서의 꼬리에 collagen II로 1차 감작 후 14일 경과시 2차 감작을 실시하고, 1차 감작 당일부터 山茱萸 (*Cornus officinalis*)의 total glycoside를 0.32g/kg씩 연속 10일, 18일, 31일 경구 투여하였다. 약물 투여 후 ELISA로 혈청 중 항 collagen II antibody를 측정하고, 鼠蹊部 lymph node cell의 proliferation과 IFN- $\gamma$  분비량을 측정한 결과 면역 유발 기간에 따라 10일에 혈청 중 항 collagen II 항체가 형성된 것을 확인하였고 관절염 유발 3일에 항체가 유의하게 증가되며 관절염 유발 12일에 항체가 더 이상 증가되지 않았으며 3일의 수준을 유지하였다. 산수유 total glycoside를 투여한 group에서는 관절염 유발 후의 항 collagen II 항체 증가를 유의하게 억제하는 것으로 나타났다. 동일한 시점에서 CIA model 鼠蹊部 lymph node cell

의 proliferation과 IFN- $\gamma$  분비량을 측정된 결과 유발 3일에 유의한 증가를 나타내고 유발 12일에는 normal group과 유의한 차이가 없는 수준으로 회복되는 양상을 보였는데, 산수유 total glycoside를 투여한 group에서 유발 3일의 증가 양상이 유의하게 억제되었고, 이는 *in vitro*에서의 collagen II 함유 배지로 실험한 경우 같은 결과를 얻어 산수유 total glycoside는 T cell의 활성화 과정 또는 활성화 후의 증식을 억제하여 IFN- $\gamma$ 의 분비를 감소시키는 것으로 추정되고, 특히 관절염 초기 단계에 효과적임을 밝혔다.

#### 자료 10. 靑藤

【자료출처】 劉良, 李曉娟, 王培訓, 王文柱, 周聯梁, 梁瑞燕, 曹柳英. 中國免疫學雜誌 2002; 18(4): 241-244

劉 등은 normal human peripheral blood mononuclear cells(hPBMN)를 culture하여 RNA를 분리하고 one-step 또는 two-step RT-PCR를 이용하여 LPS 자극에 의한 cell의 IL-1 $\beta$  mRNA와 IL-8 mRNA 발현을 각각 측정하고, 靑藤 (*Sinomenium acutum*)에서 분리된 alkaloid 물질을 처리하였을 경우에 이들 유전자 발현에 미치는 영향을 관찰한 결과 청등의 sinomenine 성분은 LPS로 활성화된 IL-1 $\beta$  mRNA의 발현을 억제하고, 주화성 인자인 IL-8 mRNA의 발현도 억제시키는 효과가 있는 것으로 보고하였으며, 이들과 공동적인 핵전사인자 NF- $\kappa$ B의 조절을 받는 COX-2의 발현에는 영향을 미치는 것으로 미루어 이와 같은 작용은 cAMP나 Ca<sup>2+</sup>의 조절 경로를 통하여 일어났을 것으로 추정하였다.

#### 자료 11. 絳蒨

【자료출처】 錢瑞琴, 張春英, 付宏征, 林文翰, 高子芬. 中國中西醫結合雜誌 2000; 20(3): 192-195

錢 등은 SD rat에 AA model를 유발한 후 絳蒨에서 분리 추출된 kirenol 성분을 4ml(0.8g/ml)씩 매

일 1회, 18일간 경구 투여하였다. AA model에서 비장세포와 복강내 macrophage를 분리하고 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 조건에서 48시간 배양후 splenocyte의 proliferation를 관찰하였고, *in vitro*에서 splenocyte를 Con A(3 $\mu$ g/ml)로 자극하여 48시간 배양후 상층액의 IL-2를 측정하였으며, 복강내에서 분리된 macrophage에는 LPS(10 $\mu$ g/ml)로 자극하여 48시간 배양 후 상층액의 IL-1 활성을 측정하였다. 그 결과 AA model에서 회침의 kirenol에 의하여 비장세포의 proliferation 촉진하고, *in vitro*에서 AA rat의 비장세포는 Con A 자극으로 IL-2 활성 저하되지만 kirenol은 1:2, 1:4, 1:8의 비율로 희석되었을 때 모두 촉진작용을 나타냈다. *in vitro*에서 AA rat의 macrophage는 LPS 자극 후 IL-1 활성 상승되는데, kirenol의 1:10, 1:20, 1:40 희석 농도에서 모두 억제효과가 나타났다고 보고하였다.

#### 자료 12. 川烏+芍藥

【자료출처】 秦林, 張少華, 李曉麗. 中國中藥雜誌 2002; 27(7): 541-544

秦 등은 China Kun-Ming 생쥐에 10g/L의 DNFB 50 $\mu$ l를 복부의 털을 제거한 후 塗布하여 1차 감작을 유발하고, 감작 당일과 3일에 cyclophosphamide 100mg/kg을 각각 복강내 주사하고, 다시 감작 6일에 DNFB 10 $\mu$ l를 오른쪽 귀의 안쪽에 발라주어 2차 감작을 유발하고 나서 24시간 후 경추탈골로 회생시켜 DTH 유발을 확인한 결과 group간 유의한 차이가 없어 유발과정을 조정하였다. 즉 1차 감작 실시 3일 전에 cyclophosphamide 250mg/kg을 복강내 주사하고 기타 과정은 앞과 같이 진행하였다. 3일전 처치로 DTH가 유발된 mice에 천오(*Aconitum camichaeli* Debx.)와 백작약 (*Paeonia lactiflora* Pall) 단미제, 천오와 백작약 배합 1:1, 1:2 투여군으로 각각 나누어 관찰한 결과 천오 단미제 투여군을 제외하고 모두 DTH의 반응을 유의하게 억제한 것으로 나타났다.

또한 천오와 백작약 配伍 전후 normal mice의



macrophage 탐식능에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 약물 농도는 물추출시 생약 20g/L를 기준으로 하여 연속 7일간 경구 투여하고, 최종 투여 1시간 경과 후 尾靜脈으로 0.1ml/10g의 congo red를 주입하고 나서 안와 정맥에서 congo red 주입 전후에 각각 40 $\mu$ l씩 채혈하여 혈청 중 농도를 측정함으로써 macrophage의 탐식능을 확인하였다. 그 결과 천오군에서 억제하는 경향이 보였지만 백작약과 配伍시 억제작용이 완화되는 것으로 나타났다. Cyclophosphamide를 1일, 3일, 5일에 70mg/kg 기준으로 생쥐에 복강내 주사하여 면역억제를 유발한 다음 천오, 백작약 및 2종 약물을 비율별로 배합하여 상기 농도와 같게 연속 5일 경구 투여시 macrophage의 탐식능에 미치는 영향을 관찰한 결과 단미제 사용보다 두 가지 약물의 배합 사용이 면역억제로 인한 macrophage의 탐식기능 저하에 조절효과가 뛰어나다고 밝혔다.

### 자료 13. 當歸補血湯

【자료출처】 王燕平, 李曉玉, 宋純清, 陳長勳, 胡之璧. 中草藥 2002 ; 33(2) : 135-138

처방구성-黃芪, 當歸(5 : 1)

王 등은 當歸補血湯의 구성약물인 황기 (*Astragalus membranaceus* [Fisch.] Bunge)와 당귀(*Angelica sinensis* [Oliv.] Diels)를 각각 90% ethanol과 물추출 분획에서 flavone, polysaccharide, saponin, 휘발성분 등을 분리하고 in vivo에서 0.1%의 CMC로 in vitro에서는 DMSO로 용해시켜 사용하였다. ICR 생쥐에 당귀보혈탕 6g/kg과 12g/kg, 황기 5g/kg과 10g/kg, 당귀 1g/kg과 2g/kg 농도로 각각 6일간 경구 투여하고 sheep RBC 항체형성 test를 실시한 결과 spleen의 T cell, B cell과 항체형성이 모두 촉진된 것으로 나타났고, 황기와 당귀의 배합이 상대적으로 효과가 증진된 것으로 나타났다. 당귀와 황기의 각 분획에서 얻어진 유효성분을 200mg/kg으로 ICR 생쥐에 6일 경구 투여하고 세포성 면역에 미치

는 영향을 관찰한 결과 황기의 모든 성분들은 면역 증진 효과가 있고 황기의 saponin은 T cell의 proliferation을 약 5배 정도 향상시켰다. 이에 비해 당귀의 분획은 복잡한 양상을 보인 것으로, 당귀의 polysaccharide는 T cell과 B cell의 증식을 촉진하고 flavone은 억제하는 효과가 나타났으며, 휘발성분은 T cell의 증식에만 촉진효과가 있고 모든 성분들은 항체형성에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. in vitro에서 황기의 다당 성분을 제외한 휘발성분, flavone, saponin 모두 비활성 임파구에 대한 二重 조절작용을 나타내는데, 즉 25 $\mu$ g/ml 농도에서 증식을 촉진시키고 250 $\mu$ g/ml 농도에서 증식 억제효과를 나타냈다. 황기와 당귀의 polysaccharide는 25~250 $\mu$ g/ml 범위에서 농도 의존적으로 lymphocyte 증식에 촉진효과가 있었다. T cell에 대한 조절작용은 황기의 flavone과 saponin에서 저농도 처리시 증식 촉진효과를, 고농도 처리시 증식 억제효과를 나타냈고, 황기와 당귀의 휘발성분은 모두 증식 억제효과를 나타냈다. B cell에 대한 조절작용은 황기의 flavone과 saponin에서 25 $\mu$ g/ml 농도 처리시 증식 촉진효과를, 250 $\mu$ g/ml 농도 처리시 증식 억제효과를 각각 나타냈고, 황기와 당귀의 다당성분은 농도 의존적으로 증식 억제효과를 나타냈으며, 이들의 휘발성분은 250 $\mu$ g/ml에서 B cell에 대한 강한 억제효과가 있는 것으로 밝혔다.

### 자료 14. 六味地黃湯

【자료출처】

- ① 方鑿, 張永祥, 茹祥斌. 中藥藥理與臨床 2001 ; 17(1) : 3-5
- ② 方鑿, 張永祥, 茹祥斌, 魏小龍. 中國中藥雜誌 2001 ; 26(2) : 128-131

처방구성-地黃 8, 山茱萸 4, 山藥 4, 茯苓 3, 澤瀉 3, 牡丹皮 3

方 등은 六味地黃湯이 AA 유발 Wistar rat의 면역기능에 미치는 영향을 알아보기 위하여 면역억제제인 cyclophosphamide(Cyc)와 cyclosporin(CsA)를

이용하여 비교연구를 진행하였다. Wistar rat로 AA model을 유발하고, 실험 4일전 sheep RBC( $5 \times 10^9$ /rat, 복강내 주사)로 면역감작을 실시한 후 감작 22일에 斷頭 희생시키고, 脾臟을 적출하여  $1.5 \times 10^7$ /ml suspension을 만든 다음 적당량의 sheep RBC와 보체를 첨가하고 37°C에서 1시간 incubation한 후 proliferation을 관찰하였다. 六味地黃湯을 2g/kg, 4g/kg, 8g/kg으로 14일 경구 투여한 경우 항체 형성을 유의하게 억제하였으며, AA model에 Con A로 비장세포를 자극하는 경우 증식이 억제되는 반면에 육미지황탕은 증식 촉진 효과를 나타냈다. AA model에서 항체 생성이 normal보다 현저하게 증가되어 비장세포의 PFC가 증가되는 양상을 보인다. CsA(5mg/kg, 복강내 주사), Cyc(10mg/kg, 경구), 육미지황탕(8mg/kg, 경구)을 투여하였을 경우 모두 AA model의 항체 과생성을 효과적으로 억제시켰다. 하지만 AA model에서 lymphocyte의 proliferation은 정상보다 저하된 상태에서 CsA, Cyc를 투여한 경우 억제가 가중되는 반면 육미지황탕은 lymphocyte의 proliferation을 촉진시키는 것으로 육미지황탕의 AA model에 미치는 영향은 면역억제제와 다르게 면역 조절적 효과를 갖는다고 밝혔다.

이들은 또 다른 연구에서 육미지황탕이 AA model rat의 비장 Th 세포에 미치는 영향과 T cell cytokine인 IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-4, IL-10 mRNA 발현에 대한 작용을 관찰하였는데, AA model에서 IL-10/ $\beta$ -actin과 IFN- $\gamma$ / $\beta$ -actin의 수준이 정상보다 유의하게 저하되어 AA rat의 비장세포 IL-10 mRNA와 IFN- $\gamma$ 의 mRNA 발현이 저하되었음을 알 수 있고, AA 유발 7일부터 연속 14일 동안 Cyc(10mg/kg, 경구), CsA(5mg/kg 복강 주사), 육미지황탕(8g/kg 경구)을 각각 투여시 Cyc는 IL-10, IFN- $\gamma$ 의 발현을 모두 증가하였고, CsA는 IL-10의 발현을 약간 증가시키지만 IFN- $\gamma$ 의 발현은 억제시켰다. 이에 비하여 육미지황탕은 AA model의 IL-10 mRNA를 증가시키고, 특히 IFN- $\gamma$  mRNA 발현을 유의하게 증가시켰다. AA model에서 IL-2는 정상

과 유의한 차이를 나타내지 않았으며 IL-4 mRNA의 발현은 정량이 안되는 수준까지 저하되었다. Cyc는 IL-2와 IL-4 mRNA 발현을 증가하고, CsA는 IL-2 발현에 억제작용을 나타내며 IL-4 발현은 증가하였다. 육미지황탕은 IL-2 mRNA 발현을 유의하게 억제하며 IL-4 mRNA 발현은 유의하게 촉진하는 것으로 Th1 cytokine인 IL-2와 IFN- $\gamma$ , Th2 cytokine인 IL-4와 IL-10 mRNA 조절을 통하여 Th1/Th2 균형을 조절하는 효과를 나타냈다고 밝혔다.

#### 자료 15. 桂枝芍藥知母湯 가감방(通痺靈, TBL)

##### 【자료출처】

- ① 陳光星, 劉清平, 黃清春, 葉柳忠, 陳紀藩, 曾耀英, 王培訓. 上海免疫學雜誌. 2003 ; 23(3) : 184-189
- ② 陳紀藩, 陳光星, 李曉娟, 全世明, 曾耀英, 胡英杰, 黃可兒, 劉曉玲. 細胞與分子免疫學雜誌. 2003 ; 19(1) : 93-94
- ③ 陳光星, 李曉娟, 陳紀藩, 全世明, 曾耀英, 黃可兒, 劉曉玲, 葉柳忠. 中國中醫基礎醫學雜誌. 2003 ; 9(7) : 64-66
- ④ 李曉娟, 陳光星, 劉良, 王培訓, 胡英杰, 曾耀英, 陳紀藩. 細胞與分子免疫學雜誌. 2004 ; 20(1) : 113-116

처방구성-桂枝, 芍藥, 甘草, 麻黃, 生薑, 白朮, 知母, 防風, (附子)川烏 + 水牛角, 乳香, 沒藥, 馬錢子, 蜈蚣, 玉竹 15종(생약 함량은 10g/tab.)

陳 등은 다각도로 古方 桂枝芍藥知母湯을 가감하여 만든 TBL 浸膏(생약 3.45g)의 효능을 연구하였다. 이들은 우선 Wistar rat의 CIA model을 이용하여 TBL이 IL-2 및 IL-2R  $\alpha$  chain(CD25)에 미치는 영향을 탐색하였다. in vivo에서 radioimmunoassay를 진행하고, in vitro에서 synoviocyte primary culture를 실시하고, 0.2g/L의 collagen II를 2시간, 0.25g/L의 trypsin을 30min 각각 처리하여 48시간 배양 후 상층액의 IL-2를 측정한 결과 TBL 투여가

IL-2의 분비를 모두 유의하게 억제하는 반면 MTX는 억제효과를 나타내지 않았다.

Rat의 복강내 lymph node cell를 분리하여 phorbol 12, 13-dibutyrate (PDB, 0.2 $\mu$ M/L) + ionomycin 혹은 Con A(10mg/L)로 각각 자극을 가하고 48시간 배양후 anti-CD3-FITC와 CD25-PE를 각 10 $\mu$ l 첨가하여 30min 반응시켜 flow cytometry로 측정된 결과 TBL의 overall alkali (50mg/L, 10mg/L, 200mg/L)에서는 Con A로 활성화된 T cell의 CD25 발현 증가를 유의하게 억제하지만 PDB 자극에는 억제효과가 없었다.

동일한 실험방법으로 TBL의 overall alkali (50mg/L, 100mg/L, 200mg/L)를 T cell에 1시간 처리하고 PDB 혹은 Con A로 자극을 가하여 상층액에 항 CD8mAB-FITC와 항 CD69mAB-PE를 각 10 $\mu$ l 첨가하고 30min 방치한 후 flow cytometry를 이용하여 측정된 결과 CD69의 발현은 100mg/L에서 농도 의존적 억제효과를 나타냈다. TBL의 overall alkali(10 $\mu$ M, 50 $\mu$ M, 100 $\mu$ M)가 *in vitro*에서 lymphocyte의 CD71 발현에 대하여 역시 시간 및 농도 의존적 억제효과를 나타냈다.

李 등은 TBL overall alkali의 T cell에 대한 영향은 주로 Th1 cytokine인 IFN- $\gamma$ 와 TNF- $\alpha$ 의 분비를 억제하는 것으로 그 구성은 strychnine, brucine, aconitine 등이라고 밝혔다.

### 3-3. 일본의 연구자료

#### 자료 16. 獨活寄生湯(Dokkatsu-kisei-to, DKT)

【자료출처】 Toshimitsu SOHMA, Morihiro KOGURE, Naomi KOSHIISHI, Hideshi IKEMOTO, Takako KASAHARA, Tadashi HISAMITSU. *Kampo Med*(日本東洋醫學會誌). 2003; 54(4): 763-771

처방구성-獨活 9, 防風, 桑寄生, 秦艽, 杜仲, 熟地黃, 白芍藥, 當歸, 牛膝, 川芎, 茯苓 9, 黨蔘, 細辛, 桂

皮, 炙甘草 15중(기타 각 6)

Toshimitsu 등은 DBA/1J 생쥐에 CIA model을 유발한 다음 DKT를 투여하고 positive control은 prednisolone을 이용하여 혈청 중 TNF- $\alpha$ 와 anti-collagen II 항체 IgG, IL-6의 변화를 관찰하였다. 2회 (21일 간격으로)에 거쳐 collagen II를 尾根部에 피하주사하고 면역응답을 유발한 후 49일(7주)과 63일(9주)에 관절염의 양상을 X-ray를 통하여 확인하였다. DKT는 생약 1.6g/kg의煎液을 기준으로 10ml/kg과 10배 농축액을 각각 매주 3회 모두 9회를 경구 투여하였고, prednisolone은 0.75mg/kg과 7.5mg/kg을 기준으로 매회 10ml/kg을 경구 투여하였다. 혈청 중 TNF- $\alpha$ , anti-collagen II 항체 IgG, IL-6 등을 측정하기 위하여 2차 감작을 실시하기 전에는 眼窩 靜脈에서 채혈하였고, 실험기간 완료시 大靜脈에서 채혈하여 21일, 28일, 35일, 63일에 각각 kit를 이용하여 측정하였다. 그 결과 anti-collagen II 항체 IgG는 대조군에서 35일, 49일, 63일에 상승되며 DKT 10배 투여군은 繼時的으로 유의하게 억제되고 prednisolone을 투여한 경우는 35일에서 유의한 억제효과가 있었다. 혈청 중 IL-6는 35일에, TNF- $\alpha$ 는 28일에 DKT 10배 투여군에서 유의한 증가 억제효과를 나타냈고, prednisolone은 IL-6에 유의한 억제효과가 있으나 TNF- $\alpha$ 에 대한 억제효과는 없었다고 보고하였다.

### 3-4. 기타 후세의 治驗方

#### (1) 除痰湯

【자료출처】 김호연. 대한본초학회지. 2003; 18(3): 211-222

처방구성-桃仁, 防風, 紅花, 牛膝, 鶴蝚 각 20

김은 제어탕 물추출분을 BALB/c 생쥐에 매일 3.3ml/kg을 飲用하도록 하고, 생쥐의 관절강내로 LPS를 주사하여 24-48시간 동안 무릎주변에 부종을 일으킨 생쥐를 선별하여 각 group에 배정하고 무릎관절의 탈회화 표본을 제작하고 윤활관절막내

의 면역성 변화를 관찰하였는데, LPS를 관절에 주사한 생쥐에서 율활강쪽으로 IL-1 $\beta$ , IL-2R- $\alpha$ , ICAM-1 양성반응을 보이는 fibroblast like synoviocyte (FLS)가 증가하고, 이에 따라 염증세포의 주화성 (chemotaxis)이 일어나면서 국소의 면역연쇄(immunological cascade)가 작동함으로 경시적으로(3일, 7일, 14일) 류마티스 관절염이 유발된 것으로 확인되었다. 이에 비하여 제어탕 음용군에서는 IL-1 $\beta$ , IL-2R- $\alpha$ , ICAM-1의 양성반응세포 분포가 모두 감소하여 율활관절막세포의 과형성을 억제하고 면역연쇄를 차단하여 생쥐의 LPS 유발 관절염을 완화시키는 것으로 보고하였다.

(2) 通痺顆粒(TB-Granules)

【자료출처】 馬驥, 盧秉久, 朱曉明, 陶淑春. 中醫藥學刊. 2001; 19(6) : 536-539

처방구성-柴胡, 黃芩, 川芎, 當歸, 赤芍藥, 桃仁, 紅花, 秦艽, 五靈脂, 鷄血藤, 豨薺草, 海桐皮, 黃芪

馬 등은 Wistar rat(n=10)에 AA model을 유발한 후 TB-Granules을 high dose 3.6g/kg, mid dose 1.8g/kg, low dose 0.9g/kg으로 각각 관절염 유발 8일부터 연속 16일 동안 투여하고 24일째에 眼窩 靜脈에서 채혈하여 T cell과 TNF- $\alpha$ 를 측정된 결과 AA model의 TNF- $\alpha$  증가를 억제하였고, CD4+ T cell의 증가 억제와 CD8+ T cell의 저하 억제를 통하여 CD4+/CD8+ T cell의 비율 상승을 억제한다고 보고하였다.

(3) 五藤祛風合劑(WTQF-Mixture)

【자료출처】 盧建華, 王維佳, 蔡永年, 朱勝良, 盧丹, 章建華. 中醫正骨. 2000; 12(11) : 7-8

처방구성-靑風藤, 雷公藤, 忍冬藤, 海風藤, 絡石藤, 蕲蛇, 蜈蚣, 仙靈脾, 當歸, 白芥子, 鷄血藤, 生黃芪

盧 등은 SD rat (n=10)에 AA model을 유발하고 WTQF-Mixture를 생약 2g/ml이 함유되도록 조절한 다음 매일 10ml/kg을 기준으로 45일 동안 경구 투여하였다. 채혈하여 CD4+, CD8+ T cell을 분석한 결과 AA model의 CD4+ T cell 증가와 CD8+ T cell의 저하가 억제되어 CD4+/CD8+ T cell 비율이 저하되므로 WTQF-Mixture는 T cell의 기능을 조절하는 효과가 있다고 밝혔다.

(4) 化癥蠲痺止痛顆粒(HJZ-Granules)

【자료출처】 李麗, 邱全英, 吳珺, 王娟娟. 北京中醫藥大學學報. 1999; 22(5) : 67-69

처방구성-獨活, 桑寄生, 秦艽, 雷公藤, 細辛

李 등은 *in vivo* 실험에서 NIH 생쥐 (n=10)에 1% DNFB 50 $\mu$ l를 복부에 塗抹하고 7일 후 좌측 귀에 5 $\mu$ l를 재차 도말하여 48시간 경과 후 DTH의 정도를 비교하였는데, 1차 감작시 HJZ-Granules를 low dose 2g/kg·day, high dose 20g/kg·day로 나누어 0.4ml씩 8일간 경구 투여하고, positive control은 hydrocortisone 12.5mg/kg·day를 7회 투여하였다. Splenocyte를 분리하여 96well에 2.5 $\times 10^6$ /L cell을 넣고 LPS 10mg/L과 Con A 5mg/L을 첨가하고 48시간 incubation시킨 다음 MIT assay로 proliferation을 관찰하였으며, C57BL/6J 생쥐(n=10)의 thymus와 spleen에서 cell을 분리하여 96well에 각각 1.5 $\times 10^{10}$ /L과 1.5 $\times 10^9$ /L를 넣고 Con A를 2mg/L과 5mg/L를 각각 첨가하여 NIH 생쥐로부터 분리된 혈청을 100 $\mu$ l/well 넣어 incubation시켰다. MIT assay로 72시간 경과시 혈청 중 IL-1의 수준과 48시간 경과시 IL-2의 수준을 각각 측정하였다. 그 결과 HJZ-Granules는 high dose에서 DTH의 정도를 억제하며 혈청 중 IL-1과 IL-2의 수준을 저하시켜 T cell과 B cell의 활성화를 억제하여 면역응답을 조절하는 효과를 나타냈다고 밝혔다.

### Ⅲ. 고 찰

류마티스 관절염은 근골격계 질환 중 난치병의 하나로서 대칭되는 四肢 관절의 통증, 종창, 변형 및 기능상실 등을 주된 증상으로 하는 자가면역성 질환이다. 지역의 차이는 있으나 세계 인구의 약 1%가 발병하여 사회적, 경제적 및 개인적으로 삶의 질에 지대한 영향을 미치는 질병으로 인식되고 있다<sup>11)</sup>.

류마티스 관절염의 발병요인에 대하여 아직까지 명확하게 밝혀진 바가 없으며, 최근에 세포수준과 분자생물학적 측면에서 심층 연구가 진행되면서 류마티스 관절염의 활액막 세포층이 무질서하게 과도 증식하고 pannus가 형성되어 주변 연골 및 골과괴로 이행되는 악성 종양의 양상을 나타내고 있어 많은 주목을 받고 있다<sup>11,13)</sup>. 활액막의 p53 종양 억제 유전자 변이<sup>2)</sup>나 TNF- $\alpha$ 와 결합하는 수용체 TNFR1, TNFR2가 활액막 세포내로의 신호전달에 가담하여 활액막 세포의 apoptosis 불균형을 초래<sup>3,14)</sup>하는 비면역학적 인자의 규명에 다각적인 시도가 있었지만 그 동안 류마티스 관절염에 대한 파악은 주로 면역학적 기전을 핵심으로 이루어졌다고 할 수 있다<sup>8,10)</sup>.

류마티스 관절염의 면역병리학적 기전에 주목하는 이유는 관절조직의 국소 면역반응을 나타내는 특징으로서 단핵세포(monocyte)의 침윤과 염증이 발생한 활액막에서 CD4+ T cell, plasma cell, macrophage 등이 증가되며, 활액내에 다양한 cytokine이 분비되는 세포성 면역체계의 작동과 동시에 관절 및 혈액에 자가항체가 존재하는 것으로 IgG 항체의 Fc 부분에 특이성을 갖는 류마티스 항체 외에 항핵항체, 항-collagen, 항-histone, 항-heat shock protein(HSP) 등에 의한 체액성 면역체계가 함께 작동하면서 이들의 상승 혹은 길항 작용에 의하여 복잡한 면역연쇄 작용을 일으키기 때문이다<sup>4,12)</sup>.

한의학에서 류마티스 관절염을 직접 언급한 바는

없지만 문헌에 기록된 증상으로 미루어 볼 때 痺證, 痺痛, 歷節風과 같은 病證과 매우 흡사하며, 발병원인은 風·寒·濕 外邪의 침입과 肝腎의 虛損을 주된 요인으로 간주하고 있다<sup>6,25-26)</sup>. 邪氣의 침입은 대체로 생체의 正氣가 虛弱한 경우에 발생하는데, 正氣는 인체의 정상적인 생리기능을 영위하는 필수적인 조건이며 邪氣에 저항하는 기능을 수행하므로 면역기능을 대변하는 한의학적 개념이라고 볼 수 있다. 또한 腎은 元氣를 저장하며, 主骨하고 肝은 藏血과 主筋의 기능을 수행하므로 근골격계 질환은 肝腎의 기능과 긴밀한 연관성을 갖는다<sup>18)</sup>.

《金匱要略》은 최초로 “歷節風”을 頑固한 痺證으로 언급하면서 關節의 심한 통증과 不能屈伸(관절 변형 및 기능상실) 증상이 수반된다고 하여 서양의학의 류마티스 관절염과 매우 흡사한 질환으로 서술하였고, 치료에는 桂枝芍藥知母湯과 烏頭湯을 활용하였다<sup>21,23)</sup>. 후세의 痺證 및 歷節風에 관한 처방은 대부분 이를 토대로 病因辨證에 따라 다양하게 제시되었고, 그 중 《方藥合編》은 고대 여러 문헌에 수록된 痺證方을 上統·中統·下統과 增補方으로 비교적 잘 정리하여 三氣飲, 獨活寄生湯, 大防風湯, 疎風活血湯, 靈仙除痛飲, 烏藥順氣散, 大羌活湯, 行濕流氣散, 蠲痺湯, 解濕湯, 附子八物湯, 桂芍知母湯, 保安萬靈丹, 虎骨膠丸, 健骨空神煎 등 歷節風, 痺痛, 鶴膝風을 치료하는 처방을 상세히 설명하였다<sup>7)</sup>. 최근의 자료에 따르면 한약에 관련된 최초의 본초서지 《神農本草經》에 수록된 365종의 약물 중 風寒濕痺에 직간접적으로 효과가 있는 것은 59종에 이른다고 소개하였다<sup>27)</sup>.

이와 같이 다양한 한약 및 처방이 근골격계 질환에 효과가 있는 것으로 문헌에 기록되어 있으나 류마티스 관절염은 아직 난치성 질환의 하나로 남아 있는 실정이다. 여러 가지 이유가 존재하겠지만 류마티스 관절염의 원인 규명이 명확하게 밝혀지지 않은 것이 큰 비중을 차지한 것으로 보인다. 그동안 류마티스 관절염의 면역학적 병인은 중요한 작용기전으로 지목되어 왔지만 이에 대한 각종 견해

Table 2. 류마티스 관절염의 면역기능에 관한 한약연구 국내동향

자료 No.	단미제 / 처방	실험방법				결과요약
		실험모델	약물투여	관찰항목	독성실험	
1	桂枝-약침	<i>in vivo</i> : BALB/c LPS(n=7)	약침 : 3mg/ml 농도 0.1ml 2일 간격 주사, 총 6회 穴자리 : 陽陵泉(Gb34) LPS : 300 $\mu$ g/kg 관절주사	3일, 7일, 14일 : Common iliac lymph node CD4+, CD8+, CD11b synovium내 IL-1 $\beta$ , IL-2R, CD106(VCAM-1)		LPS 유발 관절염 model CD4+, CD8+ macrophage ↓ IL-1 $\beta$ , IL-2R, VCAM-1 ↓
2	鷄血藤	<i>in vivo</i> : DBA/1J CIA(n=10)	제형등 : 150mg/d (o.p) 관용탕 : 250mg/d (o.p) 1차 감작 후 7주 동안 투여	심장채혈 : IgG3 RF, IgG2b RF, IgM RF, IL-10, TNF- $\alpha$ splenocyte : CD25+/CD4+, CD8+/CD3e+, CD69+/B220+, NK+/CD3e		CIA model serum IgG3, IgM, IgG2b ↓ TNF- $\alpha$ ↓, IL-10 ↑ splenocyte CD25+, CD8+, CD69+, NK+ ↑
3	木防己-약침	<i>in vitro</i> : mLFS, hFLS <i>in vivo</i> : DBA/1J CIA(n=10)	<i>in vitro</i> : cytotoxicity 1, 10, 50, 100, 200, 400 $\mu$ g/ml 2시간 RT PCR 100, 10 $\mu$ g/ml 1시간 <i>in vivo</i> : 약침 : 10% 0.2ml, 56일 穴자리 : 足三里(S36) positive control : MTX 1.0mg/kg, 0, 21일 복강 ip	<i>in vitro</i> : hFLS RT-PCR IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , MMP-2 유 전자 발현 <i>in vivo</i> : CD4+, CD8+, CD19+ IL-6, TNF- $\alpha$	mLFS, hFLS 200 $\mu$ g/ml 400 $\mu$ g/ml (+)	<i>in vitro</i> : hFLS의 IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ 발현 ↓, MMP-2 발현 × <i>in vivo</i> : CD4+, CD8+, CD19+ ↓ IL-6, TNF- $\alpha$ ↓
4	牛膝-약침	<i>in vivo</i> : BALB/c LPS(n=7)	약침 : 3mg/ml 농도 0.1ml 2일 간격 주사, 총 6회 穴자리 : 陽陵泉(G34) LPS : 300 $\mu$ g/kg 관절주사	Common iliac lymph node CD4+, CD8+, CD11b synovium내 CD11b, CD56(NK) IL-1 $\beta$ , IL-2R CD54(ICAM-1), CD106(VCAM-1)		LPS 유발 관절염 model Common iliac lymph node CD4+, CD8+ macrophage ↓ synovium NK ↓ ICAM-1, VCAM-1 ↓ IL-1 $\beta$ , IL-2R ↓
5	赤芍藥-약침	<i>in vivo</i> : DBA/1J CIA(n=5) <i>in vitro</i> : BALB/c 비장세 포 RA HSC	<i>in vivo</i> : 약침 : 10% 0.2ml, 0-48일 穴자리 : 足三里(S36) positive control : CTX 10mg/kg, 0일, 21일 <i>in vitro</i> : 약침 100 $\mu$ g/ml 48시간 incubation	DBA/1J CIA model : CD4+, CD8+, CD19+ BALB/c splenocyte : CD4+, CD8+, CD19+ cytokines 유전자 발현 RT-PCR RA human synovial cell : proliferation inhibit, cytotoxicity	RA 환자의 synovial cell 에서 200 $\mu$ g/ml 400 $\mu$ g/ml (+)	CIA model : CD4+, CD8+ ↑ CD19+ ↓ Normal splenocyte : IL-12, IFN- $\gamma$ 발현 * CD4+, CD8+, CD19+ 발현 ↓ Human synovial cell : IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ 발현 ↓
6	澤蘭-약침	<i>in vitro</i> : BALB/c 비장세 포 RA HSC <i>in vivo</i> : DBA/1J CIA(n=5)	<i>in vitro</i> : 약침 100 $\mu$ g/ml 48시간 incubation <i>in vivo</i> : 약침 : 10% 0.2ml, 0-48일 穴자리 : 足三里(S36) positive control : CTX 10mg/kg, 0일, 21일	RA human synovial cell : IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ 유전자 발현 RT-PCR cytotoxicity, proliferation inhibit <i>in vivo</i> : CIA model CD4+, CD8+, CD19+ <i>in vitro</i> : BALB/c 비장세포 cytokine 유전자 발현 CD4+, CD8+, CD19+ 활성화	RA 환자의 synovial cell 에서 200 $\mu$ g/ml 400 $\mu$ g/ml (+)	Synovial cell : IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ 발현 ↓, proliferation ↓ CIA model : CD4+, CD8+ ↑ CD19+ ↓ Normal splenocyte : IL-12, IFN- $\gamma$ 발현 ↑ CD4+, CD8+, CD19+ 발현 ↓
7	補中益氣湯 가감	<i>in vivo</i> : DBA/1J CIA(n=8) +LPS	탕액 : 100-500mg/kg 1차 감작시 경구투여 1일1회, 45일 collagen II : 21일 간격으로 2회 감작 1차 100 $\mu$ g, 2차 200 $\mu$ g 피하주사 LPS : 1차 감작 28일 후 40 $\mu$ g 복강주사	1차 감작 후 36일에 심장채혈 serum IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ IL-4, IL-10, IL-13		Th1 cytokine TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ ↓ Th2 cytokine IL-4, IL-10, IL-13 ↑

차이가 존재하며, 염증·통증·부종·활액막 손상·골과괴 등 증상도 다양성을 나타내어 정확한 target 치료가 아닌 이상 그 효용성은 한계가 있을 수밖에 없다. 이러한 한계를 넘어서기 위하여 국내외에서 류마티스 관절염에 대한 소염진통, 면역조절치료제의 개발을 경쟁적으로 추진하고 있으며, NSAID나 DMARD 등의 치료법이 널리 활용되고 있다<sup>16)</sup>. 그러나 장기적인 치료를 요구하는 류마티스 환자에게 DMARD 치료과정에서 소화기 장애 등 일부 부작용이 제기<sup>15)</sup>되는 한편 이에 대한 비용부담도 적지 않아 새로운 대안을 찾으려는 움직임이 잇따르고 있다. 그 일환으로 천연물에 대한 탐색에 관심이 높아지고 있고, 한약이 류마티스 관절염의 항염, 진통, 면역조절 등에 미치는 영향을 검증하려는 시도가 단편적인 예로 보여진다.

따라서 본문은 1999년부터 2004년까지 류마티스 관절염의 면역요인과 관련된 국내외 연구내용을 정리하여 그 동향을 파악하고, 한약 또는 처방구성에 대한 분석을 통하여 효용성이 높은 약물의 조합과 상승효과를 확대시키는 방향을 탐색하고, 향후 류마티스 관절염의 한약치료개발을 위한 기초적인 자료를 제시하는데 목적이 있다.

본문은 한국, 일본, 중국 및 서양에서 기존에 진행된 식물성 한약에 관한 실험연구를 중심으로 류마티스 관절염의 면역요인에 영향을 미치는 한약과 처방을 검색한 결과 單味劑로는 桂枝, 鷄血藤, 木防己, 牛膝, 赤芍藥, 澤蘭, 牡丹皮, 山茱萸, 稀莖, 靑藤 등이 조사되었고, 약물의 配合으로 상승효과가 기대되는 복합제는 當歸와 黃芪, 川烏와 白芍藥의 配伍가 언급되었으며, 고대 처방으로는 加減 補中益氣湯, 六味地黃湯, 當歸補血湯, 桂枝芍藥知母湯, 加減方(通痺靈, TBL), 獨活寄生湯, 麻黃附子細辛湯 등의 연구가 진행되었고, 최근의 임상 治驗方으로 除痰湯, 五藤祛風合劑, 通痺藥粒이 조사되었다.

류마티스 관절염 동물 model은 현재 실험연구에서 널리 사용되는 Ajuvant, LPS, collagen II 등으로 유발된 AA 또는 CIA model이나 DTH model을

주로 활용한 것으로 나타났다. 이러한 동물 model의 자기면역에 억제효과를 나타낸 약물 중 桂枝, 木防己, 牛膝, 赤芍藥, 澤蘭은 주로 藥鍼으로 활용된 경우이다. 한의학에서 藥鍼療法은 약물, 鍼의 자극 및 穴자리의 작용을 동시에 활용할 수 있는 종합적 치료법으로서 임상에서 그 효과를 어느 정도 인정하고 있는 실정이다<sup>17)</sup>. 또한 단일 약물의 면역조절 작용은 유효성분과 밀접한 관련이 있는 것으로 추정되는데, 실험연구에서 牡丹皮와 山茱萸의 total glycoside, 稀莖의 95% ethanol 추출물에서 분리된 kirenol 활성성분, 當歸補血湯 구성 중 黃芪의 90% ethanol 추출분에서 분리된 휘발성분, flavone, saponin과 물추출분에서 분리된 polysaccharide 및 當歸의 물추출 분획에서 분리된 polysaccharide와 ethaonl 분획에서 분리된 휘발성분, flavone 성분, 靑藤의 sinomenine 등은 류마티스 관절염의 면역기능에 억제효과가 있는 것으로 나타났다 (Table 2, 3).

류마티스 관절염에 대한 효과적인 단일 한약물의 발굴은 상대적으로 쉬운 반면에 처방구성에 따른 연구는 많은 어려움이 따른다. 혼합된 약물의 상승 또는 길항 작용이 복잡하여 정확한 mechanism 규명이나 체내의 대사경로를 파악하기 쉽지 않기 때문이다. 그러나 한약의 처방구성은 수천년의 경험축적에서 정리요약된 것이며, 약물간의 배합은 인체의 陰陽調和에 맞추어 辨證에 따른 유기적 조절을 토대로 자가 恒常性 유지를 꾀하는 정신이 깃들여 있다. 본 연구자료 중 當歸補血湯의 구성은 대표적인 補血劑 當歸와 補氣劑 黃芪의 배합이 1:5로 되어 있다. 처방의 구성 약물에 대한 각각의 추출분획을 분석한 결과 면역조절에 기여하는 성분은 flavone과 saponin, polysaccharide 등이며, 두 가지 약물의 상승효과는 배합 비율의 변화와 상관성이 있는 것으로 밝혀졌다(자료 14). 또한 川烏와 白芍藥은 熱性 약물과 寒性 약물의 조화로 두 가지 약물은 배합 비율에 따라 면역조절에 기여하는 정도가 다르다(자료 13). 이는 한약이 인체의 면역기능 이상에 단순히 억제 또는 증진의 영향을 미치는 것보다는 자

Table 3. 류마티스 관절염의 면역기능에 관한 한약연구 해외동향

자료 No.	단미제 / 처방	실험방법			결과요약
		실험모델	약물투여	관찰항목	
8 (C)	牡丹皮 -total glycoside	SD rat AA (n=5)	in vivo : 50mg/kg · d (ig) 12, 16, 20, 24, 28일 in vitro : dose 10, 50, 250mg/L	Con A 자극 후 비장세포 proliferation LPS 자극 후 macrophage IL-1, IL-2, PGE2	비장세포의 proliferation ↓ macrophage IL-1, IL-2, PGE2 ↓
9 (C)	山茱萸 -total glycoside	Lewis rat CIA (n=8)	0.32g/kg · d (ig) 10일 after immunization 3일 of arthritis 12일 of arthritis	serum : anti C II antibody lymph node cell : proliferation, IFN-γ	관절염 유발 3일 serum anti-C II antibody ↓ LNC proliferation, IFN-γ ↓
10 (C)	青藤 -sinomenine	in vitro : hPBMC	cell 농도 : 4×10 <sup>6</sup> /ml, 24well LPS : 5μg/ml sinomenine : 1mM/L, 100μM/L, 10μM/L. positive control : Dexamethasone : 1μM/L	human peripheral blood mononuclear cytes(hPBMC) One step RT-PCR IL-1β mRNA Two step RT-PCR IL-8 mRNA	IL-1β mRNA, IL-8 mRNA ↓
11 (C)	補骨 kirenel	ex vivo : SD rat(n 7) AA model 비장세포 macrophage	kirenel : 0.8g/ml 4ml 경구투여 cell 농도 : 5×10 <sup>6</sup> /ml, 96 or 24well Con A 3μg/ml, MTT 5mg/ml LPS : 10μg/ml	MTT assay : splenocyte proliferation, IL 2 macrophage IL-1	splenocyte proliferation ↑ splenocyte IL-2 ↑ (1 : 2, 1 : 4, 1 : 8 희석) macrophage IL 1 ↓ (1 : 10, 1 : 20, 1 : 40 희석)
12 (C)	昆明白芍藥 配伍	in vivo : china-KunMing mice (n=10) DTH model	水煎液 : 오약 : 백작약(1 : 1, 1 : 2) 0.2ml/20g 5일 o.p Cyclophosphamide(Cyc) : (1) 250mg/kg, 3일 100mg/kg, 1일, 3일 ip (2) 70mg/kg, 1일, 3일, 5일 ip	眼高部 vein 40μl 채혈 macrophage의 탐식능(Congo red test)	combination drugs in hypoinmunitic model mice macrophage 탐식능 ↑ in hyperinmunitic model mice macrophage 탐식능 ↓
13 (C)	當歸補血湯 -유효성분, 配伍	in vivo : ICR mice 虛血 model (n=8) in vitro : 비장세포	in vivo : 시료를 0.1% CMC에 용해, (200mg/kg, 생약10g/kg) ig 14일 acetil phenylhydrazine 1일(40mg/kg) 1일(20mg/kg) sc cyclophosphamide 14일(40mg/kg) ip in vitro : DMSO에 용해 후, RPMI1640 매질로 희석 2.5~250μg/ml 처리 ConA(5μg/ml) LPS(10μg/ml)	14일 cell culture T, B lymphocyte proliferation MTT assay splenocyte antibody activity spectroscopic assay	in vivo : SRBC ip antibody 생성 ↑ T cell proliferation ↑ (황기의 saponin), T & B cell proliferation ↑ (당귀의 당당) T & B cell proliferation ↓ (당귀의 flavone) in vitro : 황기와 당귀의 유효성분 low-dose(25μg/ml)에서 lymphocyte ↑ high-dose(250μg/ml)에서 lymphocyte ↓
14 (C)	六味地黄湯	in vivo : Wistar rat AA model (n=6/8) in vitro : 비장세포	in vivo : 7~21일 시료 : 2, 4, 8g/kg ×14일 p.o CsA : 5mg/kg ip cyclophosphamide : 10mg/kg p.o in vitro : 7 14일 시료 8g/kg, CsA와 Cy를 1:1로	in vivo : PFC/ 10 <sup>6</sup> splenocyte splenocyte proliferation in vitro : RT-PCR IL-2, 4, 10, IFN-γ의 mRNA 발현	in vivo : PFC ↓ proliferation ↑ in vitro : IL-2의 mRNA 발현 ↓ IL 4, 10, IFN-γ의 mRNA 발현 ↑
15 (C)	杜枝芍藥知母湯 가감(通痺湯)	in vivo : Wistar rat CIA model (n=6) in vitro : C57BL/6 mice(n=3/5) 장간막 lymphocyte	in vivo : 11~46일(1회/일, MTX 1회/w) H dose 3.0g/kg, L-dose 0.76g/kg positive control : MTX(7.6mg/kg) in vitro : 시료에서 total alkaloids 추출 dose 50, 100, 200mg/L(DMSO) time 20, 24, 48, 72시간 cell 농도 10 <sup>9</sup> /L, 24well PDB(2×10 <sup>-7</sup> mol/L)+inomycin(1mg/L) ConA 10mg/L	in vivo : synovial cell culture 상층액 IL-2 in vitro : IL 2Ret(CD25) Th1 cytokine : TNF α, IFN-γ 발현 CD3+CD69 CD3+CD71	in vivo : IL-2 ↓ in vitro : 48시간, IL-2Rα(CD25) ↓ 4시간, TNF-α, IFN-γ 발현 ↓ 24시간, 100mg/L에서 농도 의존적 CD3+CD69 ↓, CD3+CD71 ↓
16 (J)	獨活寄生湯	DBA/1J CIA(n=6)	처방 : 생약 1.6g/kg dose 0.75mg/kg, 7.5mg/kg 감사 후 매주3회(총9회) 경구투여 positive control : prednisolone 0.75, 7.5, 10mg/kg 경구투여	35일, 49일, 63일 anti collagen II antibody IL-6, TNF-α	당액×10 dose 이동항체, 자가항체 ↓ IL-6, TNF-α ↓

\*, C-China, J-Japan.



가 조절 능력을 향상시키는 특성이 더 강조된 결과라고 생각된다<sup>22)</sup>.

인체의 면역체계가 복잡한 feedback 조절에 따라 균형이 유지되므로 면역기능의 불균형을 조절하는 과정은 국소적 target 치료와 전신적인 면역기능 강화가 병행되어야 한다. 한약의 유효성분이 target 치료에 유용성이 높다면 복합적으로 사용되는 처방은 전신 조절에 효과적일 것으로 생각된다. 자료 중 류마티스 관절염 동물 model의 면역기능에 영향을 미치는 처방은 補中益氣湯, 六味地黃湯, 當歸補血湯, 獨活寄生湯 등과 같은 補氣血, 益腎養陰劑에 집중되어 있는 것으로 조사되었다. 한의학에서는 면역기능에 대한 인식이 正氣로 요약되며, 선천적인 면역기능은 五臟六腑의 중심에 있는 腎臟에 저장된 元氣와 밀접한 관련이 있다. 正氣 또는 元氣는 곧 외부의 邪氣로부터 보호작용을 나타내는 根源으로 설명된다. 따라서 류마티스 관절염에 있어서 腎虛의 병리과정은 內的 요인<sup>23)</sup>으로 작용하며, 이는 류마티스 관절염 환자의 HLA-DR4와 상관성이 있는 유전적 소인(predisposition)에서 접근해 볼 필요가 있을 것이다.

류마티스 관절염의 항원항체와 연관된 면역응답 mechanism도 아직은 규명되지 않은채 가설로서의 T cell 중심적 역할에 있어서 면역세포들 간의 상호작용 속에 한 종류의 항체가 정상적인 생체내에서 임상적 병변을 유도할 수 있을 정도로 양적, 질적 능력이 가능한지에 대하여 의심이 제기되고 있다<sup>1)</sup>. 한의학에서 항원항체에 관련된 개념은 邪氣의 침입으로 이해할 수 있으며, 실제로 歷節風이나 痺痛의 外的 요인은 風寒濕 邪氣가 인체를 공격하여 발생하는 것으로 간주된다<sup>24)</sup>. 《金匱要略》에 風寒濕의 邪氣를 제거하는 처방으로 桂枝芍藥知母湯과 烏頭湯이 제시되었다<sup>25)</sup>. 일본에서 류마티스 관절염의 漢方治療에 桂枝芍藥知母湯, 烏頭湯, 桂枝二越婢一湯, 桂枝加朮附湯 등을 주로 임상에 활용하고 있으며, NSAID와 DMARD 및 生物製劑의 병용을 적극 도입하여 RA 환자의 전신권태감이나 식욕부진 또는

빈혈의 출현, 결핵감염 병력이 나타나는 경우에 氣血兩虛의 辨證에 따라 桂枝芍藥知母湯, 十全大補湯, 大防風湯, 補中益氣湯 등을 투여한 결과 면역조절에 효과가 있음을 밝혔고, 補中益氣湯은 CIA model의 IgG 항체형성을 효과적으로 억제하여 IL-6와 TNF- $\alpha$ 의 수준을 조절하는 효과가 있다고 보고하였다. 또한 RA 치료에 효과가 인정되고 있는 MIX의 사용과 관련하여 한약의 併用療法이 면역억제 효과를 상승시키는 것으로, 防己黃芪湯 관련 方劑와 柴苓湯 투여가 DMARD 단독 사용보다 RA 증상의 개선에 유의한 차이가 있음을 제시하였다<sup>17)</sup>.

류마티스 관절염의 면역병인이 중요한 기전으로 작용하는 한편, 병변이 활액막으로부터 야기되어 연골과 골과괴로 이행되는 과정은 또 다른 측면에서 RA의 발병 양상을 파악할 필요가 있다. 활액막의 세포층이 RA에서 이상 증식되며 pannus를 형성하여 관절부위의 혈관이 과다 생성되는데, 이는 면역연쇄를 더욱 악화시키는 환경을 조성하게 되고, 이러한 病變에 따라 각종 cytokine이 국소에 더욱 집중되어 NF- $\kappa$ B 활성을 유도하고 활액막 세포의 증식과 apoptosis간의 불균형을 촉진시킨다. 이와 같은 과정에는 ICAM-1, IFN- $\gamma$ , FGF 등이 개입되는 것으로 알려져 있다<sup>26)</sup>. 한의학에서도 歷節風과 痺痛의 병인병기에 대하여 腎虛를 內因으로 파악하는 동시에 風寒濕 邪氣의 침입으로 痰瘀와 같은 부산물이 脈絡을 阻滯하여 “不通則痛”의 증상이 심화되고, 濕의 停滯로 국소 관절에 浮腫, 전신에는 濕邪困脾로 內濕이 助長되어 소화장애나 久病不愈의 결과가 나타나는 것으로 인식하고 있다<sup>24)</sup>. 즉 “瘀血”과 “痰濕”은 RA의 병리적 결과물이자 病因으로 작용하게 되므로 補腎補氣劑에 적절한 補血活血, 溫經通絡, 健脾化濕의 효능이 있는 약물을 배합하는 것이 RA에 대한 한약치료의 중요한 원칙이다. 실제로 補氣健脾劑의 면역조절 효과와 더불어 活血化痰劑 역시 체액성 면역과 세포성 면역에 억제효과가 있는 것으로 알려져 있다<sup>19-20)</sup>. 본 조사에서 鷄血藤의 항체형성 억제(자료 2), 牧

丹皮의 cytokine 생성억제(자료 9), 當歸의 T cell, B cell 활성화 촉진(자료 14) 등은 이러한 주장을 뒷받침해주고 있다.

이와 같은 맥락에서 최근에 류마티스 관절염의 한방치료는 서양의학의 발병기전을 한의학적 시각과 접목시켜 辨證에 따른 처방을 가감한 除痰湯, 通痺顆粒, 五藤祛風合劑, 化痰鑄痺止痛顆粒 등이 RA의 면역조절에 효과가 있는 것으로 밝혀지고 있다. 이러한 처방들은 주로 補氣와 活血의 효능이 있는 약물을 중심으로 通經 효과가 뛰어난 藤類(青風藤, 雷公藤, 忍冬藤, 海風藤, 絡石藤)를 배합한 특징이 돋보인다.

결과적으로 류마티스 관절염의 한방치료는 補氣補腎, 活血化痰 중심으로 溫經通絡, 健脾化痰, 祛寒除濕의 효능이 있는 약물간 配合 및 寒熱 약물의 조화가 이루어졌을 때 면역조절 효과가 증대되며, 이는 활액막의 증식억제와 apoptosis 균형유지, 항염진통 및 부종해소 등에도 기여할 것으로 기대된다.

며, 대부분의 면역조절 효과가 있는 한약은 역시 療證의 주된 구성으로 확인된다. 이는 한의학에서 주장하는 正氣 또는 元氣가 생체의 보호적 역할에 중요한 기능을 수행하는 면역의 개념을 대변하고 있음을 역설적으로 재확인시켜준다. 특히 한약처방의 구성상 補氣活血劑, 寒熱劑의 調和와 通經之劑(藤類)의 적절한 配合는 면역조절 효과를 확대시키는 결과를 나타내 辨證原理를 근거로 약물의 配伍를 강조한 한의학적 이론의 타당성을 반영해주고 있다. 향후 RA 면역기능을 효과적으로 조절할 수 있는 한약의 추가적 발굴과 더불어 이들 중심으로 이루어진 처방에 대하여 세포수준 및 분자생물학적 측면에서 심도 있는 연구를 수행하고, 동물실험의 결과를 기초 자료로 삼아 임상으로의 연구를 계속 수행한다면 RA의 한방치료제 개발에 획기적인 성과가 있을 것으로 생각된다.

본 연구는 2003년도 보건복지부 한방치료기술 연구개발사업 지원 연구비에 의하여 수행되었음.

## IV. 결 론

류마티스 관절염은 그 원인이 아직 명확하게 규명되지 않아 치료에 많은 어려움이 따르고 있는 실정이다. 그 동안 자가면역성 질환으로 간주되는 류마티스 관절염에 대하여 DMARDs 등의 치료법이 실효성을 얻고 있지만 장기치료에 따른 부작용은 여전히 해결되지 않은 과제로 남아 있다. 이에 국내 외에서 천연물 소재의 류마티스 관절염 치료제를 개발하려는 노력이 점차 확산되고 있으며, 이미 다양한 연구가 진행되었다.

1999년 이후의 연구동향을 살펴보면 한의학의 고전 문헌에 기록된 療證의 치료처방 중 補氣劑, 補腎劑가 류마티스 관절염의 면역기능에 조절효과가 있

## V. 참고문헌

1. 윤지희. Immune Responses in Rheumatoid Arthritis. 분자세포생물학뉴스 2002 ; 14(4) : 7-12.
2. 한창환, 김형관, 김원유, 이광원, 엄의용, 김정만. 류마티스 관절염 활액막에서의 p53 종양 억제 유전자 변이. 대한정형외과학회지. 2001 ; 36(1) : 9-15.
3. 박지희, 심영식, 선두훈, 조철수, 김호연, 이숙경. 류마티스 관절염 환자의 활막 세포에서 TNF- $\alpha$ 에 의한 TRAF 유전자들의 발현 변화. Korean J. Immunol. 2000 ; 22(3) : 139-148.
4. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman(강재

- 성 외 31명 번역). Cellular and Molecular Immunology. 서울: 범문사. 2004 : 185, 423.
5. 오영선, 오민석, 송태원. 류마티오이드 關節炎의 韓·洋力의 藥物治療의 最新傾向 考察. 대전대 한의학연구소 논문집. 2002 ; 11(1) : 217-235.
  6. 이학인, 양재하, 권순주. 류마티오이드 關節炎의 東西醫學的 考察. 경산대 濟韓東醫學硏究院 論文集. 1999 ; 4(1) : 199-209.
  7. 이중휘, 송태원, 오민석. 《方藥合編》에 收錄된 痺證處方에 對한 研究. 대전대 한의학연구소 논문집. 2001 ; 10(1) : 375-383.
  8. 김남현, 신정순, 권순원, 송인국. 류마티스성 關節염의 면역학적 變化에 對한 研究. 대한정형외과학회지. 1984 ; 19(2) : 205-212.
  9. 김성윤. 류마티오이드 關節염의 면역병인. 대한내과학회잡지. 1987 ; 33(5) : 577-580.
  10. 김호연. 류마티양 關節염 면역병인의 최근 경향. 대한내과학회잡지. 1989 ; 36(6) : 743-745.
  11. Firestein GS, Echeverri F, Yeo M, Zvaifler NJ, Green DR. Somatic Mutations in The p53 Tumor Suppressor Gene in Rheumatoid Arthritis Synovium. Proc Natl Acad Sci USA. 1997 ; 94(20) : 10895-10900.
  12. Varbanova BB, Baleva M, Nikolov K, Mihailova D. Prevalence of IgM, IgA and IgG-Rheumatoid Factors in Seronegative Polyarticular Disease Comparad to Pauciarticular Disease in Juvenile Chronic Arthritis as Measured by ELISA. Adv. Exp. Med. Biol. 1999 ; 455 : 61-68.
  13. Reme T, Travaglio A, Gueydon E, Adla L, Jorgensen C, Sany J. Mutations of The p53 Tumour Suppressor Gene in Erosive Rheumatoid Synovial Tissue. Clin Exp Immunol. 1998 ; 111(2) : 353-358.
  14. Perlman H, Pagliari LJ, Liu H, Koch AE, Haines GK 3rd, Pope RM. Rheumatoid arthritis synovial macrophages express the Fas-associated death domain-like interleukin-1beta-converting enzyme-inhibitory protein and are refractory to Fas-mediated apoptosis. Arthritis Rheum. 2001 ; 44(1) : 21-30.
  15. 三森經世. 抗リウマチ藥 診斷と治療. 2003 ; 91(5) : 809-815.
  16. 天野 宏一, 竹内 勤. RA의 原因, 病態研究의 最新線. 診斷と治療. 2003 ; 91(5) : 883-891.
  17. 福田 佳弘, 松多 邦雄, 小暮 敏明, 秋山 雄次. 關節リウマチ에 對する 漢方治療. Kampo Med (日本東洋醫學雜誌). 2003 ; 54(6) : 1063-1089.
  18. 王炎焱, 黃鋒, 路輝. 論中醫藥治療類風濕性關節炎的研究思路. 中華醫學從刊. 2003 ; 3(12) : 6-8.
  19. 駱和生, 羅鼎輝 編. 免疫中藥學. 北京: 北京醫科大學/中國協和醫科大學 聯合出版社. 1999 : 12-13, 25.
  20. 張羅修. 免疫藥物研究與臨床應用. 上海: 上海醫科大學出版社. 1998 : 98-109.
  21. 張仲景. 新編仲景全書/金櫃要略. 서울: 人星文化社. 1993 : 12-14.
  22. 王霞, 林祥華, 秦林. 中藥復力對類風濕性關節炎免疫調節的研究概況. 山東中醫藥大學學報. 2003 ; 27(2) : 157-159.
  23. 余真. 《金櫃要略》 歷節病探析. 中國中醫基礎醫學雜誌. 2000 ; 6(7) : 13-15.
  24. 劉健, 鄭志堅, 韓明向. 從《內經》 痺證理論探討類風濕性關節炎的中醫病機. 北京中醫藥大學學報. 2001 ; 24(4) : 8-10.
  25. 許人仁, 張再良. 歷節病證治探要. 上海中醫藥大學學報. 2000 ; 14(4) : 37-39.
  26. 張浩, 呂愛平. 試論腎虛痺證(類風濕性關節炎) 發育生物學基礎. 中國中醫基礎醫學雜誌. 2003 ; 9(2) : 8-10.
  27. 張鐵軍. 抗風濕中草藥彩色圖譜. 北京: 中國中

