

加味桂枝湯이 알레르기 비염에 미치는 영향에 관한 실험적 연구

심성용 · 김경준

경원대학교 한의과대학 안이비인후피부과학교실

The Experimental Study on the Anti-Allergic Rhinitis Effects of the Gamigyjeji-tang

Sung-yong Sim · Kyung-jun Kim

Major symptoms of allergic rhinitis are nasal obstructions, sneezing and watery rhinorrhea. Gamigyjeji-tang has been used to treat for watery rhinorrhea, which is one of the symptoms of allergic rhinitis. This experimental study was done to research effects of Gamigyjeji-tang.

We have studied effect of mice on OVA-induced Production of IL-4, IL-5, IFN- γ by Murine Splenocytes, and effect of OVA-induced total IgE and OVA-Specific IgE.

The results were as follows ;

1. In IL-4 study, Gamigyjeji-tang treated group was proved significant inhibitory effect.($p < 0.005$)
2. In IL-5 study, Gamigyjeji-tang treated group was proved significant inhibitory effect.($p < 0.05$)
3. In IFN- γ study, Gamigyjeji-tang treated group was proved significant inhibitory effect.($p < 0.000001$)
4. In Total IgE, Gamigyjeji-tang treated group didn't showed significant inhibitory effect.
5. In OVA-specific IgE, Gamigyjeji-tang treated group didn't showed significant inhibitory effect.

According to this result, Gamigyjeji-tang was concluded to be effective on anti-allergic action. More studies are required to investigate the mechanism of inhibition by herbal medicine in allergic rhinitis model.

Key words : Allergic Rhinitis, Gamigyjeji-tang, IL-4, IL-5, IFN- γ , IgE, ovalbumin

서론

교신저자: 심성용, 서울시 송파구 송파동 20-8
경원대학교 부속서울한방병원 안이비인후피부과
(Tel: 02-425-3456 Email: svaha@netian.com)

면역이란 외부 또는 체내에 생긴 불필요한 산물들과 특이하게 반응하여 항체를 만들고, 이것을 배제하여 그 개체의 恒常性을 유지하는 현상이며, 알

레르기 반응이란 항원항체반응의 결과 생체에 나타난 이상 반응으로, 그 반응이 대부분 생체에 상해적으로 작용하는 경우를 말한다. 그러나 면역과 알레르기는 같은 반응기전에서 발생하는 것으로, 다만 면역은 생체에 대해 유리하게 반응하는 것이고, 알레르기는 해로운 상태의 過敏反應이다.¹⁾

알레르기 비염은 비강점막내의 과민 반응에 의해 癢痒感 및 發作的이며 反復的인 재채기, 비강내 점막의 浮腫으로 인한 코막힘, 점막 분비물의 증가에 의한 水樣性 鼻漏를 특징으로 하는 제1형(즉시형), 제4형(지연형)의 과민반응성 질환으로²⁾, 특징은 호산구, 림프구 등의 출현과 더불어 cytokine, 효소, 접착분자 등 여러 종류의 염증성 단백질의 발현 증가이다.³⁾

알레르기 비염은 鼻 증상 외에도 안구의 소양감, 비강내 혹은 구개의 소양감, 두증감, 두통, 권태감, 만성피로 등을 동반할 수 있어 환자의 사회생활에 큰 장애를 초래하고,²⁾ 장기화되면 만성 비염, 부비동염과 같은 합병증을 속발하며, 이로 인해 각종 耳科 질환이나 인후 질환, 알레르기 천식 등을 유발하여 환자의 신체적 증상을 가중시키고 정신적인 위약감까지 초래할 수 있기 때문에 이환 초기에 적극적인 예방 및 치료가 절실하다.⁴⁾

韓醫學에서 알레르기 비염은 鼻涕, 鼻飮, 噴嚏의 범주에 해당되며,^{4,5)} 알레르기 비염에 대한 실험적 연구로는 趙⁶⁾는 溫胃湯의, 崔⁷⁾는 辛荑散의, 李⁸⁾는 細辛散의, 朴⁹⁾은 麗澤通氣湯과 麗澤通氣湯加味方の, 南¹⁰⁾은 蔘蘇飲과 蔘蘇飲加味方の, 崔¹¹⁾는 麻黃辛荑散의, 梁¹²⁾은 葛根湯과 加味葛根湯의, 李¹³⁾는 辛荑清肺飲의, 韓¹⁴⁾은 川椒散과 加味川椒散의 항알레르기 효과에 관한 실험적 연구들이 있다.

이 실험에 사용한 桂枝湯은 傷寒論의 太陽病脈症并治上에 記載되어 있는 處方으로 여기에 烏梅 葶藶子 蟬蛻 防風 辛荑을 加하여 感受風寒시 심해지는 噴嚏에 사용하고 있다.⁴⁾ 이에 저자는 加味桂枝湯의 항알레르기 반응을 검증하고자, 난알부민(ovalbumin, OVA)으로 감작시킨 마우스를 대상으

로 interleukin-4, interleukin-5, interferone- γ 의 생성 억제 및 total IgE와 OVA-Specific IgE의 변화를 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

실험

1. 재료 및 동물

1) 실험재료

본 실험에 사용한 藥材는 경희의료원에서 구입하였으며, 처방의 내용과 용량은 다음과 같다.

Contents of Gamigveji-tang

韓藥名	生藥名	用量(g)
桂枝	Cinnamomi Ramulus	12
白芍藥	Paeoniae Radix Alba	8
甘草	Glycyrrhizae Radix	4
生薑	Zingiberis Rhizoma Recens	4
大棗	Jujubae Fructus	4
烏梅	Mume Fructus	4
葶藶子	Lepidii Semen	2
蟬蛻	Cicadae Periostracum	2
辛荑	Magnoliae Flos	4
防風	Ledebouriellae Radix	4
總量		48

2) 실험동물

실험동물은 (주)샘타코 BIO KOREA에서 분양받은 30g 내외의 BALB/c 수컷 마우스를 정상군, 대조군, 실험군으로 나누어 사용하였다. 고형사료와 물은 제한없이 공급하면서 12시간 낮, 12시간 밤의 생활리듬을 주었으며, 항온항습상태에서 1주간 적응시킨 후 사용하였다.

2. 방법

1) 검액의 조제

韓藥材를 유리로 된 추출병에 넣고 물을 시료가 잠기도록 충분히 넣어 하루 동안 冷沈한 다음, 50℃에서 한시간씩 2회 초음파세척기로 물리적 자극을 가하여 시료의 용해를 촉진하였다. 이 용액을 filter paper로 여과한 다음, rotary vacuum evaporator (EYELA, Japan)에서 감압농축한 뒤, 1000ml round flask에 옮겨 freezing dryer (EYELA, Japan)로 24시간 동안 동결 건조하여 얻어진 분말을 실험에 사용하였다(yield는 加味桂枝湯 11.1%).

2) 검액의 투여

정상군, 대조군, 실험군의 각 군은 7마리로 하였다. 실험군은 한약재를 생리식염수에 녹여 mouse 당 1g/kg의 농도로 0.1cc를 28일간 매일 경구 투여하였다. 같은 기간 정상군, 대조군은 동량의 생리식염수를 투여하였다.

3) 알레르기 반응 유발을 위한 복강내 감각

Levine & Vaz의 방법¹⁵⁾을 응용하여 Ovalbumin (OVA: chicken egg albumin, grade V, Sigma, U.S.A.)을 항원으로 사용하였다. PBS(phosphate buffered saline)와 수산화알루미늄겔[Al(OH)₃ gel, Sigma, U.S.A.]을 1:1로 하여 OVA 10 μ g을 PBS와 수산화알루미늄겔 용액에 혼합하여 1ml를 만들어 OVA용액이 되도록 하였다. 대조군과 실험군에게 실험 시작 1일, 7일, 14일째 OVA용액을 복강 내에 투여하여 감각시켰다. 정상군은 생리식염수를 복강 내에 투여하였다. 항원 유발을 위해 마지막 복강투여 1주일 후 7일간 격일로 3회씩 대조군과 실험군 마우스의 비강에 0.1% OVA 용액을 점적하여 알레르기 비염을 유발시켰다.

4) 혈청의 분리

마우스를 마취시킨 후 심장에서 채혈하여 응고시

켰다. 원심분리로 혈청을 분리한 후 -20℃에 보관하였다.

5) 비장세포 부유액의 준비

비장을 생쥐로부터 적출하여 fetal bovine serum(FBS) 10%가 함유된 RPMI-1640으로 세척하였다. Micro slide glass로 비장을 잘게 으갠 뒤 0.40 μ m nylon cell strainer로 여과하였다. 1000 rpm, 10분간 원심분리한 후 RBC lysis buffer(Pharmingen, US)로 적혈구를 파괴하였다. 2회 원심분리한 후 10% FBS RPMI-1640에 비장세포를 재부유하였다.

6) 세포 배양

24 well plate에 비장세포를 1 \times 10⁶ cells/ml로 seeding한 후 OVA (1mg/ml)과 함께 72시간 37℃, 5% CO₂ incubator에 배양하였다. Cell harvest를 한 후 상층액은 원심분리후 -20℃에 보관하였다.

7) ELISA 방법을 이용한 IgE, cytokine 측정

total IgE, interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5), interferon- γ (IFN- γ)의 측정은 Pharmingen의 OPT EIA set를 이용하였다. 96 well plate의 각 well에 capture antibody를 4℃에서 overnight로 coating하였다. OVA-specific IgE를 위해서는 OVA (100 μ g/ml)을 well에 coating하였다. Assay diluent (Pharmingen, US)를 200 μ l/well씩 넣고 1시간 상온에 둔 채 blocking하였다. 3회 washing하여 blocking buffer를 완전히 제거한 후 standard IgE, standard cytokine과 샘플을 100 μ l씩 分注하여 2시간 상온에 두었다. 5회 washing후 biotinylated detection antibody와 avidin을 100 μ l씩 分注한 후 1시간 상온에 두었다. 7회 washing후 TMB substrate reagent 100 μ l를 가한 후 30분 후에 1M H₂SO₄ 50 μ l를 첨가하였다. Microplate reader(Molecular Devices, US)로 파장 450~570 nm에서 optical density를 측정하였다. 측정의 정확성을 높이기 위하여 최고값과 최저값을 제외한 5마리의 값으로 측정하였다.

8) 통계처리

유의성 검증은 SPSS 11.0을 이용하여 independent t-test로 시행하였다.

성적

1. IL-4, IL-5, Interferone- γ 합성에 미치는 영향

OVA으로 감작시킨 마우스에서 비장세포를 분리하여 72시간 OVA을 넣고 배양하여 합성된 cytokine의 양을 ELISA에 의해 측정하였다. 대조군에 비해 실험군의 IL-4, IL-5, IFN- γ 분비량이 모두 유의성있게 감소하였다.

IL-4의 경우 정상군은 12.45 \pm 3.25 pg/ml, OVA으로 감작시킨 대조군은 234.82 \pm 70.77 pg/ml임에 반해 실험군은 59.24 \pm 49.82 pg/ml로 나타났다(Table 1, Fig. 1).

IL-5는 정상군에서는 검출되지 않았으나, 대조군은 1528.02 \pm 509.88 pg/ml이었고, 실험군은 745.67 \pm 448.77 pg/ml이었다(Table 2, Fig. 2).

IFN- γ 의 경우 정상군은 37.86 \pm 16.89 pg/ml, 대조군은 6275.99 \pm 744.38 pg/ml이었으나, 실험군은 1667.49 \pm 779.22 pg/ml이었다(Table 3, Fig. 3).

Table 1. Effect of Sample on OVA-induced Production of IL-4 by Murine Splenocytes

Group	IL-4 (pg/ml)a)
Normal	12.45 \pm 3.25
Control	234.82 \pm 70.77
Sample	59.24 \pm 49.82*

a) mean \pm S.D.

Normal : sham operation group for OVA injection

Control : OVA induced Allergic Rhinitis

Sample : OVA induced Allergic Rhinitis + Gamigyjeji-tang

* : p<0.005 vs control

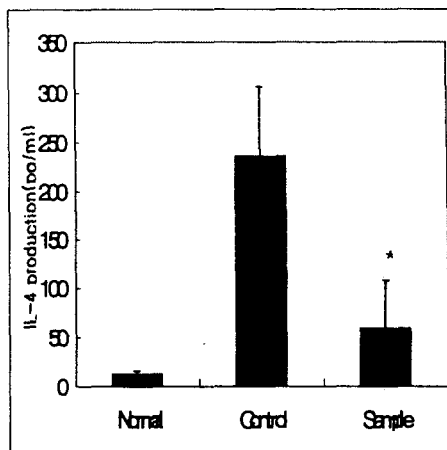


Fig. 1. Effect of sample on OVA-induced Production of IL-4 by Murine Splenocytes. Mice were administered with sample at 1g/kg (once/day for 28 days). Spleen cells were isolated from normal or immunized mice. The cells were cultured in 10% FBS/FPM-1640 medium in the presence of OVA(1mg/ml) for 72hr at 37C in a CO2 incubator. Each value represents the mean \pm S.D. of 5 animals. *, P<0.005.

Table 2. Effect of Sample on OVA-induced Production of IL-5 by Murine Splenocytes

Group	IL-5 (pg/ml)a)
Normal	-
Control	1528.02 \pm 509.88
Sample	745.67 \pm 448.77**

a) mean \pm S.D.

Normal : sham operation group for OVA injection

Control : OVA induced Allergic Rhinitis

Sample : OVA induced Allergic Rhinitis + Gamigyjeji-tang

** : p<0.05 vs control

Table 3. Effect of Sample on OVA-induced Production of IFN- γ by Murine Splenocytes

Group	IFN- γ (pg/ml)a)
Normal	37.86 \pm 16.89
Control	6275.99 \pm 744.38
Sample	1667.49 \pm 779.22***

a) mean \pm S.D.

Normal : sham operation group for OVA injection

Control : OVA induced Allergic Rhinitis

Sample : OVA induced Allergic Rhinitis + Gamigyjeji-tang

*** : p<0.00001 vs control

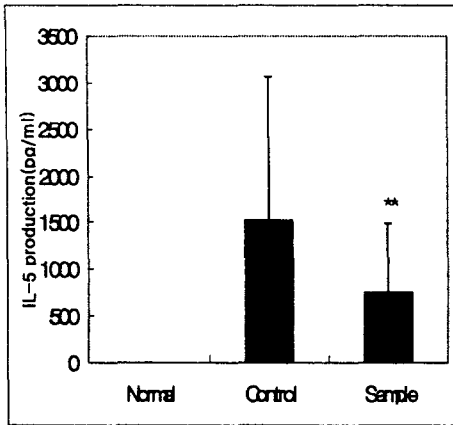


Fig. 2. Effect of sample on OVA-induced Production of IL-5 by Murine Splenocytes. Mice were administered with sample at 1g/kg (once/day for 28 days). Spleen cells were isolated from normal or immunized mice. The cells were cultured in 10% FBS/RPMI-1640 medium in the presence of OVA(1mg/ml) for 72hr at 37°C in a CO2 incubator. Each value represents the mean±S.D. of 5 animals. **, P<0.05.

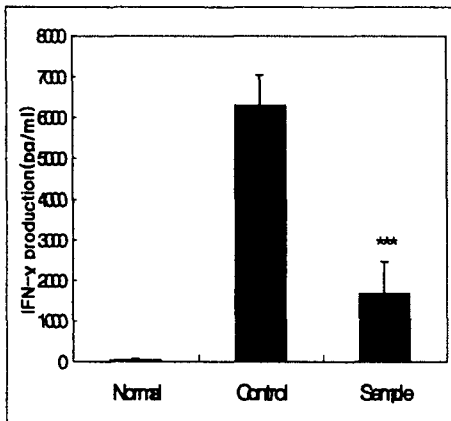


Fig. 3. Effect of sample on OVA-induced Production of IFN-γ by Murine Splenocytes. Mice were administered with sample at 1g/kg (once/day for 28 days). Spleen cells were isolated from normal or immunized mice. The cells were cultured in 10% FBS/RPMI-1640 medium in the presence of OVA(1mg/ml) for 72hr at 37°C in a CO2 incubator. Each value represents the mean±S.D. of 5 animals. ***, P<0.000001.

2. Total IgE, OVA-specific IgE 합성에 미치는 영향

대조군에 비해 실험군의 Total IgE는 감소하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. OVA-Specific IgE 분비량은 대조군보다 실험군이 약간 높았다. Total IgE의 경우 정상군은 실험적으로 검출되지 않았으나 OVA으로 감작시킨 대조군은 18765.96±2562.17 ng/ml, 실험군은 14325.27±7558.49 ng/ml로 나타났다 (Table IV, Fig. 4). OVA-specific IgE는 OD(Optical Density)값이 정상군은 0.308±0.035, 대조군은 0.800±0.064였고 실험군은 0.987±0.374였다(Table 5, Fig. 5).

Table 4. Effect of Sample on OVA-induced Total IgE

Group	total IgE(ng/ml)a
Normal	
Control	18765.96±2562.17
Sample	14325.27±7558.49

a) mean ± S.D.

Normal : sham operation group for OVA injection

Control : OVA induced Allergic Rhinitis

Sample : OVA induced Allergic Rhinitis + Gamgijeji-tang

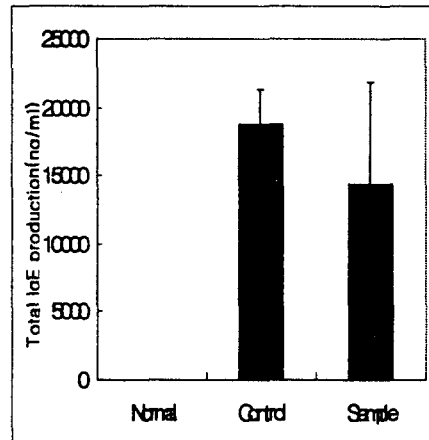


Fig. 4. Effect of sample on OVA-induced total IgE. Mice were administered with sample at 1g/kg (once/day for 28 days) and blood sampling was performed on day 28. Each value represents the mean±S.D. of 5 animals.

Table 5. Effect of Sample on OVA-induced OVA-specific IgE

Group	OVA-Specific IgEa)
Normal	0.303±0.035
Control	0.800±0.064
Sample	0.987±0.374

a) mean ± S.D.

Normal : sham operation group for OVA injection

Control : OVA induced Allergic Rhinitis

Sample : OVA induced Allergic Rhinitis + Gamigyegi-tang

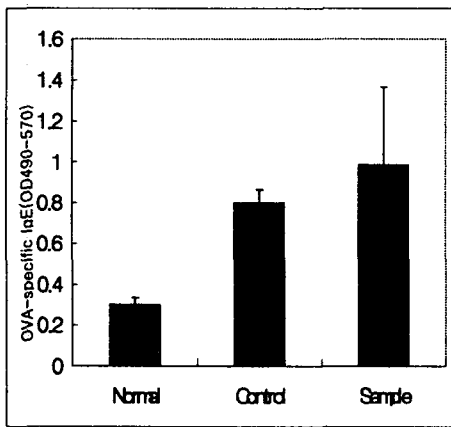


Fig. 5. Effect of sample on OVA-induced OVA-specific IgE. Mice were administered with sample at 1g/kg (once/day for 28 days) and blood sampling was performed on day 28. Each value represents the mean±S.D. of 5 animals.

고찰

이물질에 노출되어 발생하는 변형된 면역 반응을 일컬어 1906년 Von Pirquet이 알레르기라 지칭한 이래, 면역학적 연구가 활발히 진행되고 질병의 면역학적 해석이 보편화 되면서, 알레르기 질환은 과민성 반응으로 인하여 초래되는 신체조직의 기능장애로만 취급하였다. 이러한 면역학적인 해석은 1967년 Ishisaka와 Jahansson에 의해 IgE 항체가 발견된 후, 알레르기 반응은 일반 환경으로부터의 항원과 비만세포의 IgE항체간의 상호관계로 점차 인식

하게 되었다.¹⁶⁾ 알레르기 질환에서 그 병태 생리는 염증반응으로 설명되고 있으며 이에 참여하는 세포로는 비만세포를 비롯하여 호중구, 호산구, 단핵구, 호염구, 림프구, 혈소판 등 다양한 혈액 내 세포들과 내피세포, 상피세포, 거대탐식구 등의 세포들이 순차적으로 또는 상호작용함으로써 총체적인 염증 반응을 이룬다고 해석되고 있다.¹⁷⁾

알레르기 반응으로 발병되는 질환으로는 알레르기 비염, 두드러기, 식품 알레르기, 곤충 알레르기, 접촉성 피부염, 아토피 피부염, 알레르기 안질환 등이 가장 대표적이며, 알레르기 반응에 영향을 주는 요인으로는 유전 및 특이체질, 자율신경, 호르몬, 심리적 요인, 연령, 대기오염과 기후 및 계절 등이 있다.¹⁸⁻²⁰⁾

알레르기 비염은 알레르기 질환들 중 가장 흔히 볼 수 있는 질환 중의 하나로서, 공해, 흡연 및 바이러스성 상기도 감염 등 아토피 질환 유발인자의 증가로 인하여 이환 빈도가 증가하고 있다.^{21,22)}

비강을 둘러싸고 있는 점막에 염증이 발생한 것을 鼻炎이라 하고 이러한 비강점막의 염증이 알레르기 항원에 대한 과민반응에 의해 유발된 경우를 알레르기 비염이라고 한다.

알레르기 비염 환자는 전체 인구의 약 10%에 해당되며 청년기에 가장 유병율이 높다. 알레르기성 비염의 유병율은 유아기부터 증가하기 시작하여 청년기에 가장 높다가 점차적으로 감소한다. 알레르기성 비염은 소년이 소녀의 경우보다 더 많이 발생하지만 청년기에서부터는 성별의 차이는 없다. 알레르기 질환은 유전적 소인을 갖는 것으로 알려져 있다. 양쪽 부모 중 어느 한쪽이 알레르기 질환을 지닌 경우 약 50%에서, 부모가 모두 알레르기 질환을 지닌 경우 약 75%에서 2세에게 알레르기 질환이 나타난다.²¹⁾

1967년 Ishisaka와 Jahansson에 의하여 알레르기의 항체가 IgE라는 사실이 발견된 이래 알레르기 반응은 항원과 비만세포의 IgE 항체와의 상호관계로 인식되었으며, 1986년 B세포에 의해 IgE 항체가 생성되며, 이는 T cell에서 분비되는 여러 cytokine

에 의해 조절된다는 것이 밝혀졌다.¹⁶⁾ 항원에 노출 되면 비강점막이나 상기도 근처의 림프 조직에 있는 plasma cell에서 IgE 항체가 생성된다. 생성된 IgE 항체는 조직의 mast cell이나 혈류내 basophils 과 결합한다. 다시 항원이 들어오면 특이 항원 IgE 항체와 결합하고 새로 생성되거나 이전에 생성되었던 매개 물질들과 cytokine이 분비되고, 혈관투과도가 증가하고 국소적 부종이 발생하는 등 초기와 후기 알레르기 반응이 발생하게 된다. 이들 염증반응은 IL-4 혹은 IL-5 등 여러 cytokine들의 국소적인 생성과 유리에 의해 조절된다.²¹⁾ 이는 알레르기성 비염 환자의 비점막에서 IL-4, IL-5에 대한 m-RNA의 증가가 확인되었고²²⁾, 통년성 알레르기성 비염 환자의 비점막 생검에서 IL-4, IL-5의 발현이 증가되었다는 보고에서 알 수 있다.²³⁾

알레르기 비염의 병인에 관여하는 세포는 eosinophil, mast cell 들 여러 가지가 있지만, 이중 T Helper (Th) 림프구는 cytokine을 분비하여 비강점막의 염증반응을 조절하는 중요한 역할을 하고 있다. Th 림프구는 cytokine의 분비양상에 따라 Th1, Th2 림프구로 나뉘어진다. Th1 림프구는 주로 IL-2, IL-12, IFN- γ 를 생산하며, 지연형 과민반응, 결핵균이나 바이러스에 대한 방어작용, 종양에 대한 숙주 반응에 관여한다. Th2 림프구는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 등을 생산하며, 즉시형 과민반응, 기관지 천식과 같은 알레르기성 질환, 기생충 감염에 대한 방어작용 등에 관여한다.²¹⁾

IL-4는 활성화된 T세포, 호염구(Basophil) 및 비만 세포에서 생성되는 cytokine으로서 세포성 및 체액성 면역반응에서 매우 중요한 역할을 담당하고 있다.^{21,23)} IL-4 유전자 발현은 염증, 알레르기 그리고 자가면역 등과 관련된 여러 가지 질병에 연관되어 있음이 잘 알려져 있다.²¹⁻²³⁾ 또한 IL-4는 B 세포의 활성화와 isotype switching을 유발함으로써 IgE의 생산을 증가시키며, 호산구의 혈관 내피에 대한 접착력을 높여 알레르기 부위에 호산구의 축적을 유도한다.^{21,22)} 면역반응 초기 단계에서 IL-4의

출현은 반응의 성질에 중요한 영향을 준다. IL-4는 T cell에 의한 IL-4의 보다 많은 생산을 도와주며, 항체 형성을 증진시키고, 지연형 과민성 반응을 억제하는 IFN- γ 의 생산을 억제한다.^{21,22)}

IL-5는 호산구의 분화 유도, 활성화, 탈과립, 세포독성 그리고 성숙세포에 대한 접착력 증가 등에 관여하는 것으로 보고 되었다.²⁴⁾ 그러므로 IL-5는 호산구 증가증을 초래하는 주요한 cytokine이다. IL-5는 또한 호산구의 분화 및 증식, 매개체 유리를 위한 활성화 그리고 생존능의 증가에 관여하여 성숙한 호산구를 활성화시키고, 그들의 수명을 연장하며, 염증부위에서의 축적에 기여한다.^{21,24)}

IFN- γ 는 IFN- α 의 영향을 받아 항바이러스 활성화, 면역 조절작용 및 항 종양 활성들의 기능을 가지고 있으며, IL-4 의존성 전구세포로의 전환을 억제하여 IgE 생성을 억제하는 역할을 한다.^{21,22,25)}

즉 알레르기 염증반응에서 Th2 세포의 역할이 알레르겐 특이 IgE 항체 생산을 유도하고 조직내 호산구 침착에만 국한되지 않으며, 알레르기 반응은 Th1/Th2세포에서 분비되는 cytokine들에 의해 조절되나 주로 Th2 세포와 항원과의 관계로 밝혀져 있다.¹⁶⁾

이러한 cytokine에 의해 혈관투과도가 증가하고 국소적 부종이 발생하는 등 초기와 후기 알레르기 반응이 발생하게 된다. 초기 반응은 알레르겐 노출 후 수분 이내에 발생하며 알레르기 질환을 갖는 환자의 50%에서 4~6시간 후에 후기 반응을 경험하게 된다.²¹⁾

알레르기 비염에서 재채기, 맑은 콧물, 코막힘을 3대 증상이라 하며, 이중에 2가지 이상의 증상을 나타내는 경우 알레르기 비염을 의심할 수 있다. 이학적 소견상 鼻腔內 鼻腔粘膜의 蒼白, 浮腫 및 水樣性 또는 粘液性 鼻漏를 보이는 것이 특징적인 소견이나, 개개인에 따라서 차이가 많고 같은 환자에서도 알레르겐의 노출여부, 비특이적 자극여부 등에 따라 수시로 소견이 달라질 수 있으며, allergic salute, nasal crease, allergic shiner, adenoid face 등을 볼

수 있다.²¹⁾

알레르기성 비염의 치료 목적은 첫째, 증상을 소실시켜 일상생활을 하는데 불편함이 없도록 하는데 있으며, 둘째, 증상이 지속적으로 안정되어 있으며 급성 증상 발작의 빈도가 매우 낮은 상태로 유지하고, 마지막으로 항원유발반응이 없거나 경도인 상태로 유지하는 데 있으며, 치료는 크게 알레르기를 유발하는 유발항원을 차단하거나 노출을 최소화하는 회피요법, 비점막 수축제나 항히스타민제 또는 스테로이드제 같은 약물요법, cyclosporine같은 면역요법, 비점막의 축소와 변조나 비강통기도의 개선 또는 鼻漏의 개선을 목적으로 하는 수술요법이 있다.^{21,26)}

한의학에서 알레르기와 연관된 내용으로는 《素問·刺法論》²⁷⁾의 “正氣存內 邪不可干”이라는 것과, 《素問·評熱病論》²⁷⁾의 “邪氣所湊 其氣必虛”라 하였고 《素問·上古天真論》²⁷⁾에서 “眞氣從之 精神內守 病安從來”라 하였으니, 眞氣는 正氣를 말하여, 이는 生體內의 모든 抗病物質을 가리키는 것으로 臟腑經絡 營衛氣血의 모든 正常的인 生理 機轉을 包括한 것으로 생각된다. 《素問·瘧論》²⁷⁾에서도 “衛氣之所在 與邪氣相合則病作”이라 하여 衛氣는 免疫防禦機能과 거의 같은 작용을 하는 것을 알 수가 있다.

또한 알레르기 비염은 鼻飮, 噴嚏, 鼻涕 등의 범주에 해당된다고 볼 수 있으며,^{4,28)} 알레르기 비염은 肺氣가 虛弱한 상태에서 風寒에 外感되어서 肺의 宣發肅降 機能이 실조되거나, 脾肺陽氣가 虛한 狀態에서 寒冷한 氣運에 露出되거나, 生冷한 食物에 損傷을 받아 水濕이 犯肺하여 鬱滯하거나 腎陽이 虧損되어 肺失溫煦하게 되는 경우에 나타나는 本虛 標實한 질환으로^{20,28)}, 病因은 첫째, 肺氣虛弱으로 인한 感受風寒型, 둘째, 脾氣虛弱으로 인한 水濕犯脾型, 셋째, 腎陽虧損으로 인한 肺失溫煦型들이 있다.^{4,28)} 따라서 알레르기 비염의 치법은 대부분 脾肺의 正氣와 陽氣를 도와주고 免疫力를 강화하는데 중점을 두는 扶正祛邪의 方法을 쓰며^{20,28)}, 病因에

따라 溫補肺臟, 祛風散寒, 健脾益氣, 補腎納氣의 治療법을 사용한다. 실험적 연구로 항알레르기 효과가 입증된 溫胃湯⁶⁾, 辛荑散⁷⁾, 細辛散⁸⁾, 辛荑清肺飲¹³⁾, 麗澤通氣湯⁹⁾, 川椒散¹⁴⁾, 葛根湯¹²⁾ 등이 알레르기 비염의 치료에 응용되고 있다.

桂枝湯은 傷寒論 辨太陽病脈證并治上에 기재되어 있는 처방으로 桂枝, 芍藥, 甘草, 生薑, 大棗로 구성되어 있어, 頭痛, 發熱, 汗出, 惡風, 舌苔薄白, 脈浮緩이 그 主治이며, 임상에서는 일반 감기 및 유행성 감기의 초기, 수족 다한증, 혈관경련, 두드러기, 피부소양증 등에 응용하고 있다.⁴⁾ 여기에 噴嚏의 치료를 위해서 葶藶子 蟬蛻 烏梅 防風 辛荑를 가하였는데 葶藶子, 蟬蛻는 과민성을 약화시키는 역할을 하며^{4,29,31)}, 烏梅는 味가 酸澁하고 性이 溫하여, 酸澁은 斂肺止咳하며²⁹⁾, 防風은 항바이러스, 항균, 항진균작용 및 면역 강화작용이 있으며^{4,29,30)}, 辛荑는 鼻를 通하게 하므로써 風寒을 散하여 鼻淵 鼻塞 流涕에 널리 응용된다.^{4,29)} 따라서 加味桂枝湯은 感受風寒시 심하여 지는 噴嚏에 사용되고 있다.⁴⁾

본 연구에서 저자는 加味桂枝湯이 알레르기 비염의 발현에 주요한 역할을 하는 IL-4, IL-5, IFN- γ 의 억제와 total IgE 및 OVA-Specific IgE의 양에 어떠한 작용을 하는 지 알아보기 위해 OVA으로 알레르기 비염을 유발시킨 동물실험에서 IL-4, IL-5, IFN- γ 의 변화를 살펴보았다.

IL-4의 경우 대조군은 234.82 \pm 70.77 pg/dl, 실험군은 59.24 \pm 49.82 pg/dl로 유의성(p<0.005) 있는 억제 효과를 보였다. IL-5에 대한 실험에서는 대조군은 1528.02 \pm 509.88 pg/dl 실험군은 745.67 \pm 448.77 pg/dl로 유의성(p<0.05)있는 억제 효과를 보였으며, IFN- γ 는 대조군에서 6275.99 \pm 744.38 pg/dl 실험군에서 1667.49 \pm 779.22 pg/dl로 유의성(p<0.000001)있는 억제 효과를 보였다.

즉 加味桂枝湯은 IgE 생성을 촉진하는 IL-4를 유의성있게 억제하며, 호산구의 활성화 및 분화를 촉진하는 IL-5와 IFN- γ 를 또한 유의성있게 억제한다. 비록 IL-4와 IFN- γ 가 서로 길항 작용을 하나 혈중

IgE치나 호산구 등의 양적인 변화는 혈중 IL-4나 IFN- γ 의 양적인 변화와는 상관관계가 없다.²⁵⁾

일반적으로 과민성 질환 환자들은 IgE 항체 농도가 높아지는 경향이 있는 것으로 알려져 있다. 본 실험에서도 정상군에서는 Total IgE가 실험적으로 검출되지 않았으나 OVA로 감작시킨 대조군은 18765 \pm 2562.17 ng/ml로 높게 나왔다. 또한 total IgE의 경우 대조군은 18765.96 \pm 2562.17 ng/ml, 실험군은 14325.27 \pm 7558.49 ng/ml로 억제시키는 경향은 있었으나 유의성은 없었다. OVA-Specific IgE 함성에 미치는 영향에서는 대조군은 0.800 \pm 0.64 ng/ml, 실험군은 0.987 \pm 0.374 ng/ml로 유의한 변화는 없었다.

Th 세포는 Th1 및 Th2로 분화되어 다양한 cytokine들을 분비하기 때문에 加味桂枝湯이 Th 세포 중 어느 쪽을 활성화하는지를 관찰하기 위해 Th1세포에서 분비되는 IFN- γ 와 Th2세포에서 생성되는 IL-4, IL-5의 양을 측정하였다. 加味桂枝湯 투여시 IL-4 및 IL-5 모두 대조군에 비하여 유의성있게 감소하였으며, IFN- γ 또한 대조군에 비하여 유의성있게 감소하였다. 이는 加味桂枝湯은 Th1세포나 Th2세포에 영향을 주어 cytokine의 생산을 억제하는 효과를 보인다고 생각된다.

이상의 결과로 볼 때, 加味桂枝湯은 알레르기 비염에 효과가 유효하며 임상에서의 실증적 연구가 보다 더 필요할 것으로 생각된다.

결론

加味桂枝湯의 알레르기 비염에 대한 효과를 규명하기 위하여 OVA으로 감작, 알레르기 비염을 유발한 마우스의 IL-4, IL-5, IFN- γ 및 Total IgE, OVA-Specific IgE의 억제 작용에 대하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 加味桂枝湯의 투여는 OVA으로 유발된 마우스의 IL-4에 유의한 억제 효과를 보였다.
2. 加味桂枝湯의 투여는 OVA으로 유발된 마우스

의 IL-5에 유의한 억제 효과를 보였다.

3. 加味桂枝湯의 투여는 OVA으로 유발된 마우스의 IFN- γ 에 유의한 억제 효과를 보였다.

4. 加味桂枝湯의 투여는 OVA으로 유발된 마우스의 Total IgE에 대하여 감소효과를 보였으나 유의성은 없었다.

5. 加味桂枝湯의 투여는 OVA으로 유발된 마우스의 OVA-specific IgE에 대하여 감소효과를 보였으나 유의성은 없었다.

상기 실험 결과 加味桂枝湯은 T cell에서 분화되어 나타나는 cytokine들의 분비를 억제하여 알레르기에 대한 억제 작용을 보여, 알레르기 비염의 치료에 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 박봉규. 십전대보탕이 알레르기 반응에 미치는 영향. 동의대학교 대학원. 2002.
2. 백만기. 최신이비인후과학. 서울:일조각. 1995;207-215.
3. 김선태, 오승철, 김찬우, 박찬, 장일환, 차홍익, 황유진. 알레르기성 비염에서 NF- κ B와 I- κ B의 발현 양상. Kor. J. Otolaryngol 2000;43:1191-5.
4. 金璟禧, 蔡炳允. 桂枝湯加味方の 알레르기 비염에 대한 치험보고 대한외관과학회지. 1989;10(1):99-106.
5. 許浚. 東醫寶鑑. 서울:남산당. 1990;17-20, 29-35, 122.
6. 조용주. 溫胃湯이 항알레르기 및 해열 소염 진통 효과에 미치는 영향. 경희대 학교 대학원. 1997.
7. 최은성, 채병윤. 辛夷散과 辛夷散加味方の 항알레르기 효과에 대한 실험적 연구. 동의학회지. 2000; 4(1):70-85.
8. 이태헌. 細辛散의 항알레르기 효과에 관한 실험적 연구. 경희대학교 대학원. 2000.
9. 박진구. 麗澤通氣湯과 麗澤通氣湯加味方の 항알레르기 효과에 대한 실험적 연구. 경희대학교 대학원. 2000.
10. 남봉수. 蔘蘇飲과 蔘蘇飲加味方の 항알레르기 효

- 과에 관한 실험적 연구. 경희대학교 대학원. 2002.
11. 최정현. 麻黃辛芍散의 즉시형 알레르기 반응 억제 효과에 관한 연구. 원광대학교 대학원. 2000.
 12. 양태규. 葛根湯과 加味葛根湯의 항알레르기 및 소염 해열 진통작용에 대한 실험적 연구. 경희대학교 대학원. 2001.
 13. 이영규, 채병윤. 辛夷清肺飲의 항알레르기 효과에 대한 실험적 연구. 대한외관과학회지. 2000; 13(2):165-181.
 14. 한희철. 川椒散과 加味川椒散의 항알레르기 효과 및 진통 해열작용에 대한 실험적 연구. 경희대학교 대학원. 2000.
 15. Levine B.B. & Vaz N.M. Effect of combination of inbred stain, antigen and antigen dose on immune responsiveness and reagin production in the mouse. *Int. Arch. Allergy* 1970;39:156-171.
 16. 최성민. 알레르기질환 치료의 새로운 접근. *동국의학*. 2001;8:115-130.
 17. 문희범. 알레르겐과 아토피. *대한알레르기학회지*. 1994;14(1):10-18.
 18. 강철영. 알레르기 질환의 임상과 실제. 서울:여문각. 1995;2-11, 170-185.
 19. 허충림. 피부알레르기. *경희의학*. 1996;12(2):108-116.
 20. 康晰榮. 임상 알레르기학. 서울:여문각. 1984;10-19.
 21. 전남대학교 의과대학 면역 및 알레르기학 편찬위원회. 면역 및 알레르기학. 전남대학교출판부. 1999;19-29, 178-183.
 22. 진홍률. 알레르기성 비염환자에서 IL5와 RANTES의 역할. 서울대학교대학원. 1997.
 23. Brown, M.A, Hural, J. Functions of IL-4 and control of its expression. *Crit. Rev. Immunol.* 1997; 17(1):32.
 24. 노태석, 노석선. 수종의 한약 추출물이 항알레르기 반응에 미치는 영향. *대한안이비인후과과학회지*. 2002;15(1):1-30.
 25. 노건웅, 조동희, 이기영. 아토피피부염에서 IFN- γ 투여에 의한 혈중 Th2 cytokine의 감소 소아 알레르기 및 호흡기 학회지. 1998;8(1). Available from URL:<http://user.chollian.net/~atopyd/article/published/acytifin1.html>
 26. 민양기, 최종욱, 김리석. 일차진료를 위한 이비인후과학임상. 서울:일조각. 2002;60-79
 27. 洪元植 편저. 校訂黃帝內經素問. 서울:東洋醫學研究院출판부. 1985;11-13, 123-126, 136-139, 262-286.
 28. 王凍應. 中醫耳鼻喉科學. 北京:科學出版社. 1993; 132-136.
 29. 전국한의과대학. 本草學. 서울:영림사. 1994;124, 155, 485, 534, 540, 542, 581, 615.
 30. 최호영, 서영배, 이상인. 방풍의 규격화에 관한 연구. *경희한의대논문집*. 1996;19(2):224-245.
 31. 박병모, 김광호. 蟬蛻가 알레르기 예방에 미치는 영향. *동의병리학회지*. 1993;8:225-234.