

加味桂枝湯이 알레르기 비염에 미치는 효과에 대한 연구

박진미 · 심성용 · 변학성 · 김경준

경원대학교 한의과대학 안이비인후피부과교실

The Study on the Anti-Allergic Rhinitis Effects of Gamigyejitang (focus on histological changes)

Jin-mee Park · Sung-yong Sim · Hak-sung Byun · Kyung-Jun Kim

This study is for *Gamigyejitang's* effects on the histological change s of allergic rhinitis. For this purpose, the changes of the mucosa epithelium and the submucosa tissue of nose were observed and the effects on neutrophil count and eosinophil count in blood were estimated.

The rats were divided into normal group, control group and experimental group. Control group was administered normal saline and experimental group was administered *Gamigyejitang*.

The results obtained were as follows:

1. The epithelium layer of experimental group was restored to normal thickness and state nearly.
2. The submucosa tissue of experimental group was restored to normal state nearly.
3. The neutrophil count and eosinophil count were decreased in the experimental group(*Gamigyejitang* treated group) as compared with the control group but not significantly

According to above results, it is supposed that *Gamigyejitang* has considerable effects on allergic rhinitis and could be applied to treat the nasal mucosa edema and several symptoms.

Key words : Allergic rhinitis, *Gamigyejitang*, Neutrophil count, Eosinophil count, Epithelium layer, Submucosa tissue

서 론

알레르기 鼻炎은 재채기, 콧물, 코막힘과 함께 鼻咽頭의 痒痒感과 分泌物을 特徵으로 하며, 모든 症

교신저자: 김경준 경원대부속서울한방병원
안이비인후피부과
(Tel. 02-425-3456 E-mail : kkjo215@kyungwon.ac.kr)

狀은 알레르기 抗原에 露出되는 것과 관계가 있다.¹⁾
季節性으로는 꽃가루, 곰팡이 등의 抗原에, 通年性으로는 동물털이나 화학물질, 진드기 등의 抗原에 대한 抗體의 過敏反應으로 주로 일어나며, 溫度나 濕度 등의 外部氣候조건, 콧속의 해부학적 구조 및 정신적 스트레스 등이 또한 症狀의 誘發因子로 작용하고 있다²⁾.

알레르기 鼻炎의 級織學的 所見으로는 免疫細胞

가 현저하게 증가되고 粘膜이 蒼白한 浮腫狀을 띠고 있다. 抗原이 粘膜表面에서 粘膜酵素에 의해 消化되면 初期反應이 알레르기 抗原과 특별한 IgE로 감작된 表皮內 肥滿細胞사이에서 나타난다. 症狀이 있는 동안 粘膜은 浮腫과 充血이 있고 잠재적인 敏感度는 있지만 抗原의로 관련이 없는 물질에 대해서도 反應이 증가되어 있다. 이런 결과는 알레르기 抗原이 아주 깊숙이 있는 細靜脈 주위의 肥滿細胞로 잘 침투하기 때문이다. 알레르기 反應 동안 鼻粘膜의 組織所見은 주로 好酸球가 침윤되어 蒼白한 色調를 띤 심한 粘膜下浮腫을 보이게 되는 것이다¹⁾.

알레르기 鼻炎은 鼻鼽, 噴嚏, 鼻塞 등의 범주에 속하며, 특히 體質의 素因으로 인해 알레르기 鼻炎 患者는 다른 알레르기 질환인 喘息이나 莩麻疹 등의 既往歷이나 兼病이 있을 수 있다²⁾.

上記한 臨床的症狀, 組織學的所見, 體質의 素因을 종합적으로 보면 알레르기 鼻炎은 表陽虛, 衛氣虛, 肺寒 등으로 辨證할 수 있다. 따라서 表部의 陽氣를 올려서 外邪에 대한 防禦力, 즉 免疫力を 向上시키는 것이 치료의 주안점이 된다.

따라서 본 연구자는 表陽虛證의 알레르기 비염에 頻用되면서도 아직 그 실험적 연구가 진행되지 않은 桂枝湯이 알레르기 鼻炎에 미치는 治療效果에 대한 기초적 자료를 제시하고자, 桂枝湯에 烏梅, 莩朧子, 蟬退, 辛夷, 防風등의 藥物을 加한 加味桂枝湯을 알레르기 鼻炎을 誘發한 白鼠에 투여한 결과, 血液중의 好酸球, 中性球數의 減少와 鼻粘膜의 浮腫減少라는 有意한 結果가 있었기에 이에 報告하는 바이다.

실험

1. 材料

1) 動物

實驗動物은 (주)샘타코 BIO KOREA에서 분양받은

200g내외의 Sprague-Dawley 계 수컷 白鼠를 正常群, 對照群, 實驗群(加味桂枝湯群)으로 나누어 사용하였다. 고형사료와 물은 제한없이 공급하면서 12시간 낮, 12시간 밤의 생활리듬을 주었으며 恒溫恒濕狀態에서 1주간 적응시킨 후 사용하였다.

2) 藥物

실험에 사용한 약재는 慶熙醫學院 약재실에서 제공받아 사용하였으며 한 첨의 처방내용과 분량은 다음과 같다.

Table 1. Contents of *Gamigyejjang*

韓藥名	生藥名	用量(g)
桂枝	Cinnamom Ramulus	12
白芍藥	Paeoniae Radix	12
甘草	Glycyrrhizae Radix	4
生薑	Zingiberis Rhizoma Recens	4
大棗	Jujubae Fructus	4
烏梅	Mume Fructus	4
葶朧子	Lepui Semen	2
蟬退	Cicadae Perioscarum	2
辛夷	Magnoliae Flos	4
防風	Ledebourieellae Radix	4
總量		52

2. 方法

1) 檢液의 調製

한약재를 유리로 된 추출병에 넣고 물을 試料가 잠기도록 충분히 넣어 하루 동안 冷浸한 다음 50℃에서 한시간씩 2회 초음파세척기로 물리적 자극을 가하여 試料의 용해를 촉진하였다. 이 용액을 filter paper로 여과한 다음 rotary vacuum evaporator (EYELA, Japan)에서 減壓濃縮한 뒤 1000ml round flask에 옮겨 freezing dryer (EYELA, Japan)로 24시간 동안 동결 건조하여 분말 5.8g을 얻은 뒤 이를 실험에 사용하였다(yield는 加味桂枝湯 11.1%).

2) 檢液의 투여

加味桂枝湯群은 한약재를 생리식염수에 녹여 白

鼠당 매일 1g/kg의 농도로 1cc의 부피로 28일간 경구투여 하였다. 같은 기간 正常群, 對照群은 同量의 생리식염수를 투여하였다.

3) 알레르기 반응 유발을 위한 복강내 감작

Levine & Vaz의 방법⁴⁾을 응용하여 Ovalbumin (OVA: chicken egg albumin, grade V, Sigma, U.S.A.) 을 抗原으로 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. 對照群과 加味桂枝湯群에게 실험 시작 1일, 7일, 14일째 OVA용액을 복강 내에 투여하여 감작하였다. 正常群은 생리식염수를 복강 내에 투여하였다. 抗原 유발을 위해 마지막 복강투여 1주일 후 7일간 격일로 3회씩 對照群과 加味桂枝湯群 白鼠의 鼻腔에 0.1% OVA 용액을 점액하여 알레르기 鼻炎을 유발시켰다.

4) 血液中 好酸球數와 中性球數의 관찰

白鼠의 심장을 穿刺하여 血液 1cc정도를 採血한 후 일부를 슬라이드에 塗抹하여 Wright 염색한 후 中性球와 好酸球를 관찰하였다. 한 개의 슬라이드마다 400배율의 광학현미경 하에서 임의로 100개의 백혈구를 세고 그 중에 中性球數와 好酸球數의 평균을 구하였다.

5) 鼻粘膜의 병리표본 제작, 염색 관찰

白鼠의 머리를 몸통에서 절단한 후 鼻腔을 둘러싸고 있는 골을 포함한 조직을 채취하였다. 채취한 조직 중 鼻腔 및 鼻中膈 부위를 노출시킨 후 10% formalin 고정액에 24시간 고정하였다. 고정된 조직을 13% formic acid 용액에 24시간 탈회한 후에 블록을 만들고 paraffin으로 포매 과정을 거쳐 microtome 을 사용하여 鼻腔내의 전정부위를 6 μ m의 두께로 절편을 얻었다. 이 절편에 hematoxylin-eosin(H-E) 염색을 하였다. H-E염색한 조직 절편을 광학현미경으로

400배율 하에서 관찰하였다. 鼻腔조직의 上皮層과 固有層의 전반적인 조직소견과 섬모의 소실유무, 上皮層의 肥厚 정도, 비만세포의 침윤된 정도 그리고 粘膜下組織의 浮腫, 충혈 및 線세포의 확장 등을 살펴보았다.

6) 통계처리

유의성 검증은 Student's t-test를 이용하여 p<0.05 을 유의한 것으로 인정하였다.

성 적

1. 鼻粘膜上皮層의 變化

正常群(Fig. 1)에서는 纖毛가 있으나 對照群(Fig. 2)은 炎症에 의하여 纖毛의 상당부분이 소실되었다. 加味桂枝湯 투여군(Fig. 3)은 上皮層이 正常群과 거의 비슷한 두께로 회복되었다.

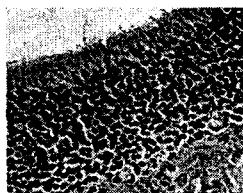


Fig 1. 정상군 상피층

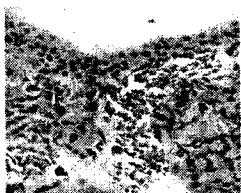


Fig 2. 대조군 상피층



Fig 3. 실험군 상피층

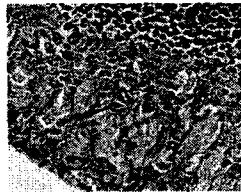


Fig 4. 정상군 점막하

2. 鼻粘膜의 粘膜下組織의 變化

對照群(Fig. 5)에서 분비선이 肥厚하고 혈관이 확장된 소견이 보이지만 加味桂枝湯 투여군(Fig. 6)에

서는 거의 正常群(Fig.4)과 같은 상태로 회복되었음을 보여주고 있다.



Fig. 5. 대조군 점막하

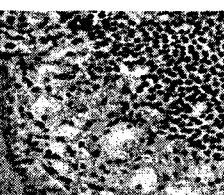


Fig. 6. 실험군 점막하

3. 血液의 中性球 細胞數

血液의 中性球數를 관찰한 결과 對照群은 37.8이었으며 加味桂枝湯群의 경우 26.8로서, 中性球數가 對照群에 비해 감소하는 경향이 있었으나 유의성은 없었다. (Table 2)

Table 2. 血液의 中性球 세포수

	M±S.D	P-value
正常群	26.6±4.28	
對照群	37.8±8.98	0.03597577
加味桂枝湯投與群	26.8±6.06	0.052883

* P<0.05

4. 血液의 好酸球 細胞數

血液의 好酸球세포수를 관찰한 결과 對照群은 3이었으며 加味桂枝湯群의 경우 1.6로서, 中性球數가 對照群에 비해 감소하는 경향이 있었으나 유의성은 없었다. (Table 3)

Table 3. 血液의 好酸球세포수

	M±S.D	P-value
正常群	1.4±1.14	
對照群	3±1	0.0460249
加味桂枝湯投與群	1.6±1.14	0.072884

고찰

알레르기는 면역계의 교란이라고 표현하듯이 면역반응이 정상이 아닌 것이다. 면역반응이 정상이 아닌 패턴에는 두 가지가 있다. 하나는 면역반응이 일어나지 않는 면역결핍증이고, 다른 하나는 필요이상의 면역반응이 일어나는 패턴으로 자가면역질환도 이 패턴에 포함되며, 이 후자의 패턴을 알레르기라고 부르고 있다. 과민한 면역응답을 보이는 것을 과민증(hypersensitivity)이라고 하며, 과민한 면역응답은 바로 필요이상의 면역반응을 보이는 것이므로 과민증은 알레르기와 거의 같은 의미로 간주하고 있다⁵⁾. 그러나 면역결핍이나 면역과민 모두 면역계의 불안정성으로 인한 면역력의 저하로 인해 발생한다고 볼 수 있다. 면역반응과 관련된 내용을 살펴보면 □□靈樞□□本藏篇⁶⁾에서는 “衛氣者 所以溫分肉 充皮膚 肥腠理 使開闔者也” 라하여 비록 邪氣가 盛할지라도 衛氣가 充實하면 疾病이 발생하지 못한다고 하였고 □□素問□□ 瘧論⁶⁾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 作用을 함을 알 수 있다. 즉 表部에서 外邪에 대한 抵抗力を 나타내는 衛氣의 捷고함與否가 면역계의 교란으로 인한 알레르기 질환의 發病與否로 理解할 수 있는 것이다.

알레르기 鼻炎은 鼻鼽, 噴嚏, 鼻涕, 鼻塞 등의 범주에 속하며^{7,8)} 맑은 콧물, 재채기, 코막힘 등을 주소로 한다. 특히 體質의 素因을 兼하고 있어 특정계절에 반복적으로 재발하거나 만성적으로 경과하게 되며 다른 알레르기 질환인 喘息이나 蕁麻疹 등의 既往歷이나 兼病이 있을 수 있다⁴⁾.

알레르기 鼻炎은 肺氣가 허약한 상태에서 外感風寒의 영향을 받아 肺의 宣發肅降機能을 잃거나 脾肺陽氣가 虛한 상태에서 寒冷한 기운에 노출되거나 生冷한 飲食物에 손상을 받아 水濕이 犯肺하여 鬱滯하거나 腎元이 耗損하여 肺失溫煦하게 되는 경우

에 나타나는 질환이다.^{9,10} 따라서 알레르기 鼻炎의 治法은 주로 脾肺의 正氣와 陽氣를 도와주고 免疫力を 強化하는데 중점을 두는 扶正祛邪의 方法을 쓰며, 그 원인에 따라 알레르기 鼻炎의 治法은 각각 溫補肺臟, 祛風散寒, 健脾益氣, 补腎納氣한다. 알레르기 鼻炎의 治療로는 실험적 연구로 抗알레르기 효과가 입증된 葛根湯¹¹, 补中益氣湯^{12,13}, 麗澤通氣湯¹⁴, 蒼耳散¹⁵, 通關散¹⁶, 加味通竅湯¹⁷, 辛夷散¹⁸, 細辛散¹⁹, 辛夷清肺飲²⁰, 川椒散²¹ 등이 應用되고 있다.

桂枝湯은 □□傷寒論□□의 太陽病傷風表證과 太陽病傷風虛證부문에 記載되어 있는 處方으로 發汗解表, 調和營衛의 效能을 갖고 있으며 太陽中風으로 頭痛發熱, 汗出惡風, 鼻鳴乾嘔, 脈浮緩한 者를 다스린다.

그 活用範圍를 살펴보면 平素부터 약간 虛弱體質로서 表가 虛한, 즉 皮膚의 抵抗力이 弱한 사람의 外感에 사용할 때가 많다. 기타 一般虛證의 體質者에 일어나는 雜病에 應用되며, 주로 感氣, 神經痛, 류머티스, 頭痛, 寒冷에 의한 腹痛, 神經衰弱, 虛弱體質, 陰痿, 遺精 등에 應用된다²².

加味桂枝湯은 桂枝, 芍藥, 甘草, 生薑, 大棗 등의 桂枝湯에 烏梅, 莩藺子, 蟬退, 辛夷, 防風을 加한 처방으로 遇寒시 심해지는 鼻鼽에 활용되고 있다²².

中性球는 化膿性감염에 대한 防禦作用을 한다. 인체 白血球의 50-60%를 차지하며 림프구 다음으로 많다. 遊走力이 강하고 急性感染疾患이나 細胞壞死 및 炎症, 惡性腫瘍 등에서 증가하게 된다.

好酸球은 抗原抗體 복합물을 貪食하는 등 알레르기에 관여한다. 알레르기 질환, 기생충질환, 자가면역질환 등에서 증가하는데, 그 중 알레르기 鼻炎 및 氣管支喘息은 대표적인 질환으로서 발병기전에 중요한 역할을 한다.¹¹ 알레르기 鼻炎환자의 鼻粘膜과喘息患者의 氣管支에는 好酸球이 많이 발견되며, 이러한 好酸球性炎症의 정도는 重症度와 연관되기도 한다.

말초 혈액 好酸球는 백혈구의 약 5%에 해당되는

데, 好酸球수의 정상범위는 mm³당 300-350개이며, 이러한 범위를 넘는 것을 好酸球增多症(eosinophilia)이라고 한다. 대개 好酸球增多증은 기생충 질환이나 알레르기 질환에서 나타나지만 이외에도 약물반응, 염증성 질환 등에서도 나타나므로 好酸球增多症 자체만으로 어떤 임상질환이라고 단정할 수는 없다. 好酸球의 대부분은 조직에 있게 되지만 조직의 好酸球를 직접 관찰하기란 어렵기 때문에 혈액의 好酸球로서 조직의 好酸球를 추정하게 된다. 好酸球는 血小板活性因子(platelet-activating factor, PAF)를 만들어 炎症을 長期화시키며, 炎症媒介物質을 생산하여 氣管支收縮을 일으키고 血管透過度를 증가시켜 浮腫을 일으킨다.

공기를 통해 전달되는 알레르기 抗原 및 刺激物質은 쉽게 氣道에 도달하며, 이곳에는 정상적으로 비만세포가 존재하며 국소적으로 IgE抗體가 형성되므로 好酸球의 濃潤을 더 조장시키게 된다. 이와 같이 好酸球는 즉각형 과민반응 질환에 중요한 역할을 하므로 그 수의 增減을 추적하여 알레르기 반응의 好惡을 판단할 수 있다.

본 實驗에서는 鼻粘膜의 過敏反應인 알레르기 鼻炎에 미치는 治療效果를 實驗研究하기 위하여 加味桂枝湯을 알레르기 鼻炎을 誘發한 白鼠에 투여한 뒤 血液중의 好酸球, 中性球數와 鼻粘膜의 변화를 관찰하였다.

먼저 鼻粘膜의 上皮層을 관찰한 결과 正常群에서는 纖毛가 있으나 對照群은 炎症에 의하여 纖毛의 상당부분이 消失되었다. 加味桂枝湯投與群은 上皮層이 正常群과 거의 비슷한 상태와 두께로 회복되었으며, 粘膜下組織에서는 對照群에서 分泌腺이 肥厚하고 血管이 확장된 소견이 보이지만 桂枝湯投與群에서는 거의 정상적 상태로 회복되었음을 알 수 있다. 血液의 中性球細胞數에 미치는 效果를 관찰한 결과 加味桂枝湯投與群에서 中性球數가 對照群에 비해 거의 正常群의 수준으로 낮아져 있음을 알 수 있으나 유의성은 없었다. 血液의 好酸球細胞數에 미치는 效果를 관찰한 결과 加味桂枝湯投與群에서 中性球數

가 對照群에 비해 거의 正常群의 수준으로 낮아져 있음을 알 수 있으나 유의성은 없었다.

이상의 實驗結果를 綜合해보면 加味桂枝湯이 알레르기 鼻炎에 유효함을 인정할 수 있으나 烏梅, 莖子, 蟬退 등의 加味藥物이 알레르기 鼻炎에 공헌하는 바를 밝히기 위해서는 보다 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

加味桂枝湯을 알레르기 鼻炎을 유발한 白鼠에게 투여하여 中性球數 및 好酸球數, 鼻粘膜의 形態학적 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 鼻粘膜의 上皮層을 관찰한 결과 加味桂枝湯 투여군의 上皮層과 正常群과 거의 비슷한 두께와 상태로 회복되었음을 알 수 있었다.
2. 鼻粘膜의 粘膜下組織을 관찰한 결과 加味桂枝湯 투여군의 粘膜하조직이 正常群과 거의 비슷한 상태로 회복되었음을 알 수 있었다.
3. 中性球數에 미치는 效果를 관찰한 결과 加味桂枝湯을 투여한 加味桂枝湯群이 對照群에 비하여 그 수가 감소하는 경향은 있었으나 有意性은 없었다.
4. 好酸球數에 미치는 效果를 관찰한 결과 加味桂枝湯을 투여한 加味桂枝湯群이 對照群에 비하여 그 수가 감소하는 경향은 있었으나 有意性은 없었다.

이상의 實驗結果를 綜合해보면 加味桂枝湯이 알레르기 鼻炎에 有意性 있는 影響을 미치는 것으로 나타나 알레르기 鼻炎으로 인한 鼻粘膜의 浮腫을 비롯한 諸症狀를 治療하는데 臨床的으로 應用할 수 있을 것으로 보인다.

참고 문헌

- 1) Kurt J. Isselbacher 외. Harrison's Principle of Internal Medicine. 정담출판사. 1997: 1764
- 2) 민양기. 코박사가 알려주는 콧병바로잡기. 에디터. 13
- 3) 失數道明. 漢方治療百話. 東南出版社. 제2권 439.
- 4) Levine B.B & Vaz N.M Effect of combination of inbred stain antigen and antigen dose on immune responsiveness and reagin production in the rat. Int. Arch. Allergy 1970;39:156-171
- 5) 홍천수譯. Pathophysiology로 이해하는 내과학. 鼎談. 2002: 7-4314)
- 6) 洪元植編著. 校訂黃帝內經靈樞. 東洋醫學研究院出版部. 1985: 213-220
- 7) 강병수. 韓方臨床알레르기. 成輔社. 1988: 22-23, 189-210
- 8) 신진욱, 김남권. 알레르기성 鼻炎患者에 대한 臨床의 考察. 大汗韓醫學會誌. 2000: 174-182
- 9) 蔡炳允. 韓方眼耳鼻咽喉科學. 集文堂. 1989: 245-252
- 10) 王凍應. 中醫耳鼻咽喉科學. 科學出版社. 1993. 132-136
- 11) 양태규. 葛根湯과 加味葛根湯의 抗알레르기 및 消炎解熱鎮痛作用에 대한 實驗的研究. 慶熙大學校大學院: 2001
- 12) 정동욱, 채병운. 補中益氣湯과 그 加味方의 抗알레르기 및 抗菌作用에 미치는 影響. 慶熙大學校論文集. 1991: 441-461
- 13) 김성범, 김종성, 김경준. 鼻淵에 應用되는 補中益氣湯加減方의 治驗例. 大韓外官科學會誌. 2001: 14(2): 1-8
- 14) 박진구. 麗澤通氣湯과 麗澤通氣湯加味方의 抗알레르기 效果에 대한 實驗的研究. 慶熙大學校大學院. 2000

- 15) 윤여찬, 채병윤. 蒼耳散이 鎮痛 消炎 解熱 睡眠時間 및 히스타민致死에 미치는 影響. 慶熙韓醫大論文集. 1986: 401-410
- 16) 蔡炳允. 알레르기성 鼻炎에 이용되는 通關散의 藥效學的研究. 大韓韓醫學會誌. 1990: 165-179
- 17) 정동욱, 채병윤. 加味通竅湯이 생쥐의 免疫反應에 미치는 影響. 大韓韓醫學會誌. 1989: 99-106
- 18) 최은성, 채병윤. 辛荑散과 辛荑散加味方의 抗알레르기 效果에 대한 實驗的研究. 東醫學會誌. 2000: 4(1): 70-85
- 19) 이태현. 細辛散의 抗알레르기 효과에 대한 實驗的研究. 慶熙大學校大學院 2000
- 20) 이영규, 채병윤. 辛荑淸肺飲의 抗알레르기 效果에 대한 實驗的研究. 大韓外官科學會誌. 2000: 13(2): 165-181
- 21) 한희철. 川椒散과 加味川椒散의 抗알레르기 效果 및 鎮痛解熱作用에 대한 實驗的研究. 慶熙大學校大學院. 2000
- 22) 失數道明. 臨床應用 새韓方處方解說. 保健新報社. 36
- 23) 李尚仁外. 漢藥臨床應用. 傳統醫學研究所. 1998: 38
- 24) 全國韓醫科大學. 本草學. 永林社. 1994:124, 155, 495, 534, 540, 542, 581, 615
- 25) 金護哲. 韓藥藥理學. 集文堂. 2001:63-66, 66-67, 93-94
- 26) 전운희, 최승훈, 안규석. 桂枝가 Angiogenesis의 억제기전에 미치는 영향. 東醫病理學회지. 1999: 13:41-53
- 27) 김창민, 신민교, 안덕균, 이경순. 完釋中藥大辭典. 鼎談. 1997: 33-40, 1205-1212
- 28) 김동걸, 이상인. 赤白芍藥의 效能에 관한 研究. 大韓本草學會誌. 1986: 1-7
- 29) 박병모, 김광호. 蟬蛻가 알레르기豫防에 미치는 影響. 東醫病理學會誌. 1993: 225-234