한방안이비인후피부과학회지 제18권 제3호(2005년 12월)
The Journal of Korean Oriental Medical Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology 2005;18(3):26-36

補中益氣湯이 알레르기 鼻炎 유발 마우스에 미치는 效果

김선민 · 심성용 · 변학성 · 김경준

경원대학교 한의과대학 안이비인후피부과학교실

The Effect of the Bojungikgi-tang in a Mouse Model of Allergic Rhinitis

Sun-min Kim · Sung-youn Sim · Hak-sung Byun · Kyung-jun Kim

Department of Ophthalmology & Otorhinolaryngology & Dermotology, College of Oriental Medicine, Kyungwon University

Objectives: Major symptoms of allergic rhinitis are nasal obstructions, sneezing and watery rhinorrhea. When exposed to certain allergens, the IgE covered mast cells degranulate and release inflammatory mediators and cytokines which result in a local inflammatory reaction. In many recent studies, molecular biological methods have been used to investigate the role of cytokines in pathogenesis and new therapeutic targets of allergic rhinitis. This experimental study was done to reveal the effects of the Bojungikgi-tang on the allergic rhinitis. We have studied effect of mice on OVA-induced production of IL-4, IL-5, INF-γ by murine splenocytes and effect of OVA-induced Total IgE and OVA-specific IgE

Meterial and Methods: 21 BALB/c rats were divided into three groups: normal group, control group, experimental group. To induce the allergic rhinitis in control group and experimental group, rats were sentitized intraperitoneally with 0.1% ovalbumin solution 3 times at intervals of 2 weeks. Then intranasal sensitization was performed by diffusing 0.1% ovalbumin solution 3 tiines at intervals of 2 days for a week. After that time, rats in experimental group were oral administration treated by the Bojuogikgi-tang for 28 days.

We observed changes of IL-4, IL-5, INF-γ, Total IgE and OVA-specific IgE. We used independent t-test statistically.

Results:

1. In IL-4 study, Bojungikgi-tang treated group didn't show significant differences.
2. In IL-5 study, Bojungikgi-tang treated group shows significant differences.
3. In INF-γ study, Bojungikgi-tang treated group shows significant differences.
4. In Total IgE, Bojungikgi-tang treated group shows significant differences.
5. In OVA-specific IgE, Bojungikgi-tang treated group didn't show significant differences.

According to this result, Bojungikgi-tang was concluded to be effective on lowering the total IgE. Through this, Bojungikgi tang seems to reduce the symptoms of allergic rhinitis. More studies are required to know exact mechanism of Bojungikgi tang to show the anti allergenic effect.

Key words : Bojungikgi-tang, Allergic Rhinitis

교신저자: 김경준, 서울시 송파구 송파동 20-8 경원대학교
부속서울한방병원 안이비인후피부과
(Tel: 02-425-3456, E-mail: kkjo215@hanmail.net)

서 론

면역 반응은 인체가 살아가는데 꼭 필요한 생체 반응이지만, 순기능만 있는 것이 아니라 역기능도 있다. 알레르기라고 하는 것은 면역 기능 중 역기능에 속하는 것으로 과민반응이라고 불리운다. 알레르기 반응은 보통 I, II, III, IV 등으로 나뉘며, I, II, III형은 즉시형 알레르기 반응이고, IV형은 지연성 알레르기 반응이다[1-3].

알레르기 비염은 IgE 매개 염증 반응에 의해 주로 재채기, 콧물, 코막힘, 눈 가려움 등의 증상을 보이는 질환이다. 주요한 원인 알레르겐은 집먼지 진드기, 꽃가루, 동물의 털, 곤충, 곰팡이 등이다[4]. 알레르기 비염은 그 유병률이 증가하는 추세에 있으며, 일상 생활에 심한 불편감을 초래하여 전반적인 삶의 질을 저하시키므로 적극적인 치료가 필요한 질환이다[5]. 한의학에서 알레르기 비염은 鼻鼽, 噴嚔, 鼻淵, 鼽涕 등의 범주에 해당하는데[6] 일반적으로 脾肺虛弱으로 인해 感受風寒, 水濕犯脾를 발병기전으로 인식한다[7-9].

補中益氣湯은 李[10]의 <東垣十種醫書>에 처음으로 수록된 처방으로 飮食失節하고 耗損元氣하여 脾胃氣衰로 陽氣下陷한 證에 사용되는 처방으로, 脾肺氣虛로 인한 알레르기 비염에 응용할 수 있는 것으로 생각된다. 補中益氣湯의 효능에 관한 실험적 연구를 살펴보면 蔡 등[11]은 補中益氣湯 및 加味補中益氣湯이 항알레르기반응, 소염작용, 진통작용, 항균작용에 대한 유의성이 있다는 보고를 하였으며, 韓 등[12]은 면역조절 작용이 있는 것으로 보고하였고, 金 등[13]은 알레르기 비염에 있어서 호산구의 감소와 비강 점막을 보호하는 효능이 있다고 보고하였다. 은 등[14]은 splenocytes의 apopotosis를 억제하여 세포생존율을 증가시킴으로써 생체의 면역능을 증강시킬 수 있다고 보고하였다. 김 등[15]은 香砂六君子湯과 병용 투여시 생쥐 비장의 세포성 면역을 활성화하여 T 림프구와 NK 세포의 수를 증가시키는 효과가 있음을 보고한 바 있다.

이에 연구자는 알레르기 질환이 있을 때 혈중 IgE 농도가 높다는 점[16]과 T 림프구와 B 림프구에 변화가 나타난다는 점[17,18]에 착안하여, 補中益氣湯의 항알레르기 반응을 검증하고자 ovalbumin으로 감작시킨 대상으로 IL-4, IL-5, IFN-γ, Total IgE와 OVA-specific IgE의 변화를 관찰하여 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

실험재료 및 방법

1. 동물 및 재료

1) 동물

실험동물은 8주령의 체중 30g내외의 BALB/c 수컷 마우스(Sprague-Dawley rat, 주식회사 샘타코 BIO KOREA에서 분양)를 정상군, 대조군, 실험군으로 나누어 사용하였다. 고형사료와 물은 제한 없이 공급하면서 12시간 낮, 12시간 밤의 생활리듬을 주었으며 항온·항습상태에서 1주간 적응시킨 후 사용하였다.

2) 약재

실험에 사용한 약재는 경희의료원 조제실에서 구입하였으며 한 첩의 처방내용과 분량은 다음과 같다 (Table 1).

Table 1. Contents of Bojungikgi-tang

韓藥名	生藥名	用量(g)
黃芪	Astragali Radix	6
人蔘	Ginseng Radix	4
白朮	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	4
甘草	Glycyrrhizae Radix	4
當歸身	Angelicae gigantis Radix	2
陳皮	Pericarpium Citri	2
升麻	Cimicifugae Rhizoma	2
柴胡	Radix Bupleuri	2
總量		26

2. 방법

1) 검액의 조제

5첩 분량의 한약재를 유리로 된 추출병에 넣고 물을 시료가 잠기도록 충분히 넣어 하루 동안 냉침한 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 1000 ㎖ round flask에 옮겨 freezing dryer (EYELA, Japan)로 24시간 동안 동결 건조하여 건조된 분말을 실험에 사용하였다. (수율은 8.6%)

2) 검액의 투여

정상군, 대조군, 실험군의 각 군은 7마리로 하였다. 실험군은 한약재를 생리식염수에 녹여 마우스당 1g/kg의 농도로 0.1cc의 부피로 28일간 매일 경구투여 하였다. 같은 기간 정상군과 대조군은 동량의 생리식염수를 투여하였다.

3) 알레르기 반응 유발을 위한 복강내 감작

Levine & Vaz의 방법[19]을 응용하여 Ovalbumin (OVA: chicken egg albumin, grade V, Sigma, U.S.A.)을 항원으로 사용하였다. PBS(phoshate buffered saline)와 수산화알루미늄겔[$Al(OH)_3$ gel, Sigma, U.S.A.]을 1:1로하여 OVA 10㎍을 PBS와 수산화알루미늄겔 용액에 혼합하여 1㎖를 만들어 OVA용액이 되도록 하였다. 대조군과 실험군에게 실험 시작 1일, 7일, 14일째 OVA용액을 복강 내에 투여하여 감작하였다. 정상군은 생리식염수를 복강내에 투여하였다. 항원 유발을 위해 마지막 복강투여 후 7일간 격일로 3회씩 대조군과 실험군 마우스의 비강에 0.1% OVA 용액을 점적하여 알레르기 비염을 유발시켰다.

4) 혈청의 분리

실험 시작 후 28일째 마우스를 마취시킨 후 심장채혈하여 혈액을 채혈한 후 응고시켰다. 원심분리하여 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 으깬 뒤 0.40 ㎛ nylon cell strainer로 여과하였다. 1000 rpm, 10분간 원심분리한 후 RBC lysis buffer(Pharmingen, US)으로 적혈구를 파괴하였다. 2회 원심분리한 후 10% FBS RPMI-1640에 비장세포를 재부유하였다.

6) 세포 배양

24 well plate에 비장세포를 1×10^6 cells/㎖로 seeding한 후 OVA (1㎎/㎖)과 함께 72시간 37℃, 5% CO_2 incubator에 배양하였다. Cell harvest를 한 후 상층액은 원심분리후 -20℃에 보관하였다.

7) ELISA 방법을 이용한 IgE, cytokine 측정

Total IgE, Interleukin-4(IL-4), IL-5, Interferone-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 ㎍/㎖)을 well에 coating하였다. Assay diluent (Pharmingen, US)를 200 ㎕/well씩 넣고 1시간 상온에 둔채 blocking하였다. 3회 washing하여 blocking buffer를 완전히 제거한 후 standard IgE, standard cytokine과 샘플을 100 ㎕씩 분주하여 2시간 상온에 두었다. 5회 washing후 biotinylated detection antibody와 avidin을 100 ㎕씩 분주한 후 1시간 상온에 두었다. 7회 washing후 TMB substrate reagent 100 ㎕를 가한 후 30분 후에 1M H_2SO_4 50 ㎕를 첨가하였다. Microplate reader(Molecular Devices, US)로 파장 450-570 ㎚에서

optical density를 측정하였다.

8) 통계처리

SPSS 11.0을 이용하여 independent T test를 시행하였고, P<0.05를 유의하다고 판정하였다.

결과

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

OVA용액으로 감작시킨 마우스에서 비장세포를 분리하여 72시간 OV용A용액을 넣고 배양하여 합성된 cytokine의 양을 ELISA에 의해 측정하였다. 대조군에 비해 한약을 경구 투여한 마우스의 IL-4, IL-5, IFN-γ 분비량 중에 IL-4의 감소에는 유의성이 없었고, IL-5, IFN-γ는 유의성 있게 감소하였다. IL-4의 경우 정상군은 12.45±3.25 pg/㎖, OVA으로 감작시킨 대조군은 234.82±70.77 pg/㎖임에 반해 실험군은 145.34±92.88 pg/㎖로 나타났다(Table 2, Fig. 1). IL-5는 정상군은 실험적으로 검출되지 않았으나 대조군은 1528.02±509.88 pg/㎖이었고, 실험군은 683.97±292.76 pg/㎖이었다(Table 3, Fig. 2). IFN-γ의 경우 정상군은 37.86±16.89 pg/㎖, 대조군은 6275.99±744.38 pg/㎖이었으나 실험군은 2517.57±377.61 pg/㎖이었다(Table 4, Fig. 3).

Table 2. Effect of Bojungikgi-tang on OVA-induced Production of IL-4 by Murine Splenocytes

Group	IL-4(pg/㎖)a)
Normal	12.45±3.25
Control	234.82±70.77
Sample	145.34±92.88

a) mean±S.D.
Normal : sham operation group for OVA injection
Control : OVA induced Allergy Rhinitis
Sample : OVA induced Allergy Rhinitis + Bojungikgi-tang

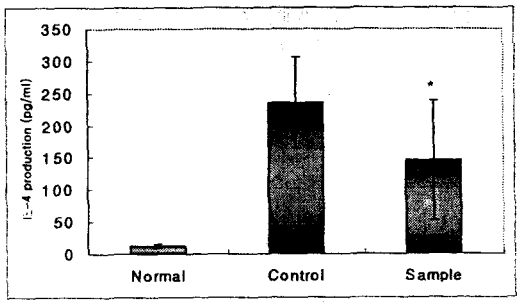

Fig. 1 Effect of Sample on OVA-induced production of IL-4 by murine splenocytes. Mice were administered with sample at 1g/㎏ (once/day for 28 days). Spleen cells were isolated from normal or immunized mice. The cells were cultured in 10% FBS/RPMI1640 medium in the presence of OVA(1㎎/㎖) for 72 h at 37℃ in a CO_2 incubator. Each value represents the mean±S.D. of 5 animals. *, P<0.1.

Table 3. Effect of Bojungikgi-tang on OVA-induced production of IL-5 by murine splenocytes

Group	IL-5(pg/㎖)a)
Normal	
Control	1528.02±509.88
Sample	683.97±292.76**

a) mean±S.D.
Normal : sham operation group for OVA injection
Control : OVA induced Allergy Rhinitis
Sample : OVA induced Allergy Rhinitis + Bojungikgi-tang
* *: p<0.01 vs control

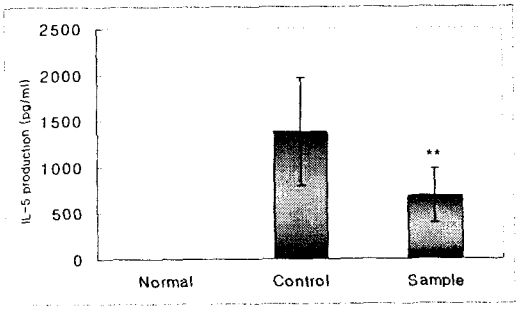

Fig. 2 Effect of Sample on OVA-induced production of IL-5 by murine splenocytes. Mice were administered with sample at 1g/㎏ (once/day for 28 days). Spleen cells were isolated from normal or immunized mice. The cells were cultured in 10% FBS/RPMI1640 medium in the presence of OVA(1㎎/㎖) for 72 h at 37℃ in a CO_2 incubator. Each value represents the mean±S.D. of 5 animals. **, P<0.01.

Table 4. Effect of Bojungikgi-tang on OVA-induced production of IFN-γ by murine splenocytes

Group	IFN-γ (pg/ml)a)
Normal	37.86±16.89
Control	6275.99±744.38
Sample	2517.57±377.61***

a) mean±S.D.
Normal : sham operation group for OVA injection
Control : OVA induced Allergy Rhinitis
Sample : OVA induced Allergy Rhinitis + Bojungikgi-tang
*** : p<0.01(0.000001) vs control

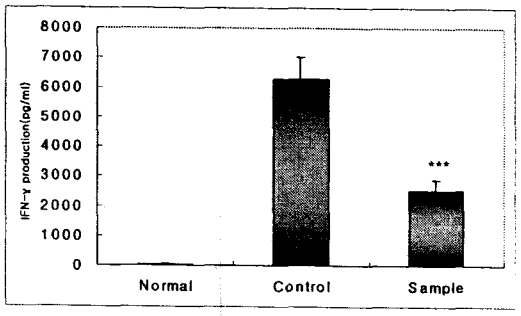

Fig. 3 Effect of Sample on OVA-induced production of IFN-γ by murine splenocytes. Mice were administered with sample at 1g/㎏ (once/day for 28 days). Spleen cells were isolated from normal or immunized mice. The cells were cultured in 10% FBS/RPMI1640 medium in the presence of OVA(1㎎/㎖) for 72 h at 37℃ in a CO_2 incubator. Each value represents the mean±S.D. of 5 animals. ***, P<0.001.

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

Total IgE와 OVA-specific IgE는 28일간 한약을 경구 투여 후 마우스를 심장 채혈하여 얻은 혈청을 가지고 ELISA에 의해 측정하였다. 대조군에 비해 실험군의 Total IgE는 유의성 있게 감소하였고, OVA-specific IgE 분비량은 감소하였으나 유의성은 없었다. Total IgE의 경우 정상군은 실험적으로 검출되지 않았으나 OVA으로 감작시킨 대조군은 18765.96±2562.17 ng/㎖임에 반해 실험군은 15164.82±3271.51 ng/㎖로 나타났다(Table 5, Fig. 4). OVA-specific Ig E는 O.D.(Optical Density)값이 정상군은 0.303±0.035, 대조군은 0.800±0.064였고 실험군은 0.574±0.246였다(Table 6, Fig. 5).

Table 5. Effect of Bojungikgi-tang on OVA-induced total IgE

Group	total IgE(ng/㎖)a)
Normal	
Control	18765.96±2562.17
Sample	15164.82±3271.51****

a) mean±S.D.
Normal : sham operation group for OVA injection
Control : OVA induced Allergy Rhinitis
Sample : OVA induced Allergy Rhinitis + Bojungikgi-tang
**** : p<0.05 vs control

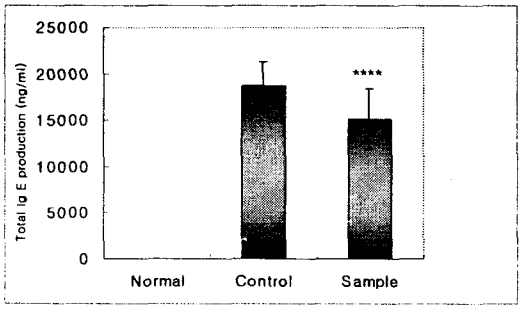

Fig. 4 Effect of Sample on OVA-induced total Ig E. Mice were administered with sample at 1g/㎏ (once/day for 28 days) and blood sampling was performed on day 28. Each value represents the mean±S.D. of 5 animals. ****, P<0.05.

Table 6. Effect of Bojungikgi-tang on OVA-induced OVA-specific IgE

Group	OVA-specific IgE (ng/㎖)a)
Normal	0.303±0.035
Control	0.800±0.064
Sample	0.574±0.246

a) mean±S.D.
Normal : sham operation group for OVA injection
Control : OVA induced Allergy Rhinitis
Sample : OVA induced Allergy Rhinitis + Bojungikgi-tang

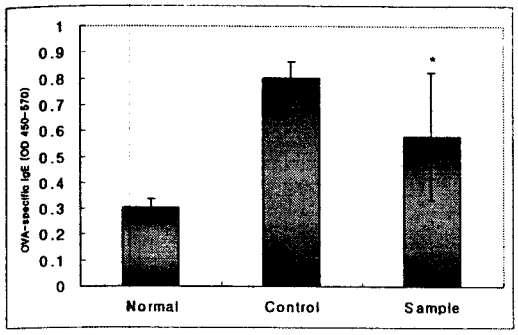

Fig. 5 Effect of Sample on OVA-induced OVA-specific Ig E. Mice were administered with sample at 1g/㎏ (once/day for 28 days) and blood sampling was performed on day 28. Each value represents the mean±S.D. of 5 animals. *, $p<0.1$.

고 찰

면역이란 외부로부터의 미생물이나 체내에 생긴 불필요한 산물 등과 특이하게 반응하여 항체를 만들며, 항원을 배제하여 그 개체의 항상성을 유지하는 현상을 말한다. 알레르기란 생물의 면역 기전에 의한 항원·항체 반응에 있어서 조직 손상을 유발하는 부적절한 면역 반응이다.[1,2,20]

알레르기 반응은 보통 I, II, III, IV 등 4가지로 나누며, 그중 I, II, III형은 항체 매개성으로 항원에 노출 된 후에 비교적 빠르게 반응이 일어나며 지속시간도 비교적 짧아서 즉시형 알레르기 반응이라고 하고, IV형은 세포 매개성으로 반응이 느리게 일어나며 지속시간도 비교적 길어서 지연형 알레르기 반응이라고 한다.[2,3]

제 1형 즉시형 알레르기는 체액성 IgE 면역 반응으로 기관지 천식, 아토피 피부염, 알레르기 비염, 페니실린 투여에 의한 전신적인 아나필락시스 등이 여기에 속한다.[1-3] 알레르기 항원에 처음 노출되면, 각 개인마다 그 알레르기 항원에 대한 특이적인 IgE가 만들어진다. IgE는 매우 친화력이 강한 수용체와 결합하여 비만 세포와 호염기성 세포를 자극하게 되는데, 다시 항원에 노출될 때 막에 결합된 IgE와 연계하여 탈과립을 유발시키게 되며 그 반응은 국소적일 수도 있고 전신적일 수도 있다.[1,3,4]

알레르기 비염은 비강 점막내의 과민 반응으로 인해 발생하는 가려움증과 발작적이고 반복적인 재채기, 비강점막의 부종으로 인한 코막힘과 점막 분비물의 증가에 따른 수양성 콧물을 특징으로 하며, 이러한 증상 외에도 안구, 비강내, 혹은 구개의 소양감, 두중감, 두통, 권태감, 하안검의 착색(allergic shiner), 수명 등의 증상을 동반할 수 있다. 또한 장기화되면 흔히 2차적으로 부비동염이나 후각상실, 耳科 질환, 咽喉 질환 등을 유발하기도 하며, 기관지 천식과도 밀접한 관계를 지니고 있다.[21] 이처럼 알레르기 비염은 사회 생활에 장애를 유발하며 정신적, 경제적, 사회적 손실을 초래하므로 적극적인 진단과 예방 및 조기 치료가 필요하다.

알레르기 비염은 조기 반응과 후기 반응으로 나눌 수 있다. 조기 반응은 알레르겐에 노출되고 1시간 이내에 비만 세포와 호염기구에 저장된 화학 매체가 분비되어 발생한다. 가려움, 재채기, 콧물, 코막힘 등의 증상을 보이는데, 주로 히스타민에 의한 증상이 대부분이다. 후기 반응은 4~24시간이 지난 후 나타나는 것으로 Th2를 포함한 염증 세포의 침윤 및 활성화와 함께 혈관 내피 세포, 기도 상피 세포, 사이토카인 등이 관여하여 부종과 코막힘 증상을 일으킨다.[5,22]

치료 원칙은 다른 알레르기 질환과 마찬가지로 집먼지 진드기, 동물의 털, 진균, 한냉한 기후 등과 같은 알레르겐과 방아쇠인자들의 회피와 환경 관리를 근본으로 한다. 회피요법이나 환경 관리로 충분한 치료가 불가능한 경우가 많아서 항히스타민제나 스테로이드제, 항콜린제 같은 약물요법이나 필요시 비점막의 축소와 변조를 개선시키기 위한 수술이나 면역 요법을 시행하고 있다. 면역 요법은 정확하게 원인 항원이 확인된 경우에 항원을 피하거나 약물요법으로 증상이 완화되기 어려울 때 시행한다.[23-25]

한의학에서 <素問 刺法論>에서 "正氣在內 邪不可干"이라 설명하였고, <素問 評熱病論>에서 "邪之所

湊 其氣必虛"라 설명하였다. 또한 <素問 上古天眞論>에서는 "眞氣從之 精神內守 病安從來"라 하여, 疾病의 發生과 發展은 正邪 사이의 平衡 여부에 결정된다고 보았다. 이러한 관점으로 볼 때 알레르기 반응 역시 단순하게 외부적으로 자극을 일으키는 알레르겐에 의해서 발병되는 것이 아니라, 유전적인 소인과 과도한 정신활동, 비위생적인 섭식 등으로 인한 외부환경에 대한 적응력 저하가 되어 발생하게 되는 것으로 이해할 수 있다.[26,27]

한의학에서 알레르기 비염은 鼻鼽, 噴嚏, 鼻涕 등의 범주에 해당한다.[9] ≪素問 天眞要大論≫[26]에서는 少陰之復에 燠熱內作하면 煩燥 鼽嚏가 나타난다고 하였고, ≪素問 六元正紀大論≫[26]에서는 陽明經에 熱이 있으면 鼽嚏가 나타난다고 하였다. 內經 時代에는 火熱과 肺氣와의 관계를 언급하였다. 특히 《古今醫通》[28]에서는 "心肺有熱 而鼻爲之不利也"라 하여 心肺有熱이 鼻不利의 주요 원인라고 인식하였다. ≪東醫寶鑑≫[29]에서는 "鼽者鼻流淸涕也"라 하여 肺寒에 속한다고 하였고, 嚏는 "鼻中因痒 氣噴作하여 나는 소리"로 火乘金의 病으로 보았다. ≪景岳全書≫[30]에서 "凡有風寒而鼻塞者 以寒閉塞腠理 則經絡壅塞而多鼽涕"라 하였으며 風寒邪가 肺와 皮毛를 侵犯하여 噴涕를 발생한다고 하였고 ,≪醫學入門≫[31]에서는 "鼻乃淸氣出入之道 淸氣者 胃中生發之氣也"라 하여 脾의 運化失調가 肺氣不足을 초래하여 鼻病을 일으킨다고 인식하였다. ≪東垣十書≫[10]에서는 "肺者腎之母 皮毛之元陽本虛弱 更以冬月助其令 故病者善涕鼻流淸涕 寒甚出濁涕"라 하여 腎氣不足을 그 원인으로 인식하였다.

이처럼 그 發病 原因에 대해서 歷代 醫家의 견해가 동일하지 않으나, 鼻鼽, 噴嚏, 鼻涕의 범주에 속하는 알레르기 비염은 本虛標實한 질환으로, 肺, 脾, 腎 三臟의 正氣虛弱이 발병에 관여하는 중요한 관건으로, 病因에 따라 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 肺失溫照型 들이 있으며 알레르기 비염의 治法도 病因에 따라 溫補肺臟, 去風散寒, 健脾益氣, 補腎納氣의 치료를 사용한다.[32]

補中益氣湯은 AD 1232년 元代 李[10]의 <東垣十種醫書>에 처음으로 수록된 처방이다. 飮食失節이나 寒溫不適으로 脾胃가 상한 경우와 喜怒憂恐과 勞役過勞로 元氣가 耗損되어 陰火가 上沖되므로 氣高而喘 身熱而煩 脈洪大 頭痛 或渴不止 皮膚不任風寒而生熱 등의 증에 사용되었다.[10,29,33] 그 약물 구성을 살펴보면 甘溫益氣하는 黃芪, 人蔘을 주요 약재로 하고 白朮, 陳皮, 當歸, 甘草를 加하여 健脾理氣, 養血和中하며, 升麻, 柴胡를 가하여 升提陽氣 작용으로 升提藥과 補氣藥이 같이 있는 것이 본방의 特徵이다.[34] 補中益氣湯의 효능에 관한 실험적 연구를 살펴보면 蔡 등[11]은 補中益氣湯 및 加味補中益氣湯이 항알레르기반응, 소염작용, 진통작용, 항균작용에 대한 유의성이 있다는 보고를 하였으며, 韓 등[12]은 면역조절 작용이 있는 것으로 보고하였고, 金 등[13]은 알레르기 비염에 있어서 호산구의 감소와 비강 점막을 보호하는 효능이 있다고 보고하였다. 은 등[14]은 splenocytes의 apopotosis를 억제하여 세포생존율을 을 증가시킴으로써 생체의 면역능을 증강시킬 수 있다고 보고하였다. 김 등[15]은 香砂六君子湯과 병용투여시 생쥐 비장의 세포성 면역을 활성화하여 T 림프구와 NK 세포의 수를 증가시키는 효과가 있음을 보고한 바 있다.

1966년 Ishiza 등이 의해 IgE가 발견된 이래 IgE에 관한 연구는 알레르기 질환에 많은 발전을 가져왔다[16]. 알레르기 비염 발생에 IgE는 중심적인 역할을 담당하며, 알레르기 비염 환자의 혈청내에는 IgE가 증가되어 있다. 알레르기 비염의 염증 반응은 주로 IgE에 감작된 비만세포와 활성화된 호산구로 이루어진 세포들의 침윤과 이들로부터 분비되는 염증매개 물질의 분비가 특징적이다. 이러한 IgE의 생성은 T 림프구에서 분비되는 IL-4 혹은 IL-5에 의해 촉진되며, IFN-γ에 의해서 억제된다는 보고가 있었다.[17,18] 아울러 B 림프구로부터 IgE가 생성되기 위해서는 T 림프구에서 분비된 IL-4의 자극외에도 B 림프구와 T 림프구 사이의 물리적 접촉 과정이 필

요하다고 알려졌으며, 알레르기 질환 중 아토피 환자에게는 IgE 자연 생성능이 증가해있다는 보고가 있었다[35,36].

Th 림프구는 cytokine의 분비 양상에 따라 Th1과 Th2 림프구로 나누어진다. Th1 림프구는 주 IL-2, IL-12, IFN-γ를 생산하며, 지연형 과민반응, 결핵균이나 바이러스에 대한 방어작용, 종양에 대한 숙주반응에 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[35]. IgE 생성이 Th2에서 분비되는 IL-4에 의해서는 증가하며 IFN-γ에 의해서 감소한다는 것이 밝혀졌다[37]. 그런데 Parronichi 등[38]에 의해 순수 분리한 B 세포에 IL-4만을 첨가한 경우에는 IgE 생성이 일어나지 않으며 T 세포를 첨가하면 IgE 생성이 일어나는 것이 밝혀서 T 세포와 B 세포간의 물리적인 집촉과정과 함께 IL-4의 자극이 필요하다고 알려졌다.

IL-4는 활성화된 T 세포, Basophil 및 Mast cell에서 생성되는 cytokine으로서 세포성 및 체액성 면역 반응에서 매우 중요한 역할을 담당하고 있다. IL-4 유전자 발현은 염증, 알레르기 그리고 자가 면역 들과 관련된 여러 가지 질병에 연관되어 있음이 잘 알려져 있다. 또한 IL-4는 B 세포 활성화와 isotype switching을 유발함으로써 IgE의 생산을 증가시키며, 호산구의 혈관 내피에 대한 접촉력을 높여 알레르기 부위에 호산구의 축적을 유도한다. T 세포를 자극하여 보다 많은 IL-4 생산을 도우며, 지연성 과민형 반응을 억제하는 IFN-γ의 생산을 억제한다.[18,38]

IL-5는 호산구의 이동, 활성, 탈과립에 관여하여 호산구성 염증 반응을 나타내는 질환에 중요한 역할을 하며,[39] 꽃가루 계절 동안 아토피성 천식, 비염군에서 IL-5의 증가가 관찰되었다[40].

IFN-γ는 B 세포로부터 IgE 생성을 억제할 뿐만 아니라 호산구나 림프구의 세포소멸(apoptosis)을 유도할수 있으며, 특히 Th2 염증 반응에 의한 기도 내 점액 생산의 억제 효과가 있다. 실제로 BCG 접종 후 Th1 면역 반응에 의한 IFN-γ는 Th2에 의한 폐의 염증 반응을 억제한다는 보고도 있다[41]. 대식세포를 활성화 시키고, 살균 작용과 종양 상해 작용을 높여 대식세포 활성화인자로도 작용한다[42].

이에 연구자는 OVA으로 감작시킨 마우스를 이용하여 補中益氣湯을 투여하여 IL-4, IL-5, IFN-γ 및 혈청내 Total IgE, OVA-Specific IgE 함량을 측정하였다.

IL-4의 경우 정상군은 12.45±3.25 pg/㎖, OVA으로 감작시킨 대조군은 234.82±70.77 pg/ml임에 반해 補中益氣湯을 투여한 군은 145.34±92.88 pg/㎖로 나타나 감소는 보였으나 유의성은 없었다(Table 2, Fig. 1).

IL-5는 정상군은 실험적으로 검출되지 않았으나, 대조군은 1528.02±509.88 pg/㎖이었고 補中益氣湯을 투여한 군은 683.97±292.76 pg/㎖으로 나타나 유의성이 인정되었다(Table 3, Fig. 2).

IFN-γ의 경우 정상군은 37.86±16.89 pg/㎖, 대조군은 6275.99±744.38 pg/㎖이었으나 補中益氣湯을 투여한 군은 2517.57±377.61 pg/㎖으로 나타나 유의성이 인정되었다(Table 4, Fig. 3).

Total IgE의 경우 정상군은 실험적으로 검출되지 않았으나, OVA으로 감작시킨 대조군은 18765.96±2562.17 ng/㎖임에 반해 補中益氣湯을 투여한 군은 15164.82±3271.51 ng/㎖로 나타나 유의성이 인정되었다(Table 5, Fig. 4).

OVA-specific IgE는 O.D.(Optical Density)값이 정상군은 0.303±0.035 ng/㎖, OVA으로 감작시킨 대조군은 0.800±0.064 ng/㎖였고, 補中益氣湯을 투여한 군은 0.574±0.246 ng/㎖으로 나타나 감소는 보였으나 유의성은 없었다(Table 6, Fig. 5).

상기 실험 결과 補中益氣湯이 알레르기 비염 발생에 중심적인 역할을 담당하는 Total IgE를 감소시키는 데 유효한 효과가 있음이 밝혀졌다. IgE가 감소한 기전에 대해서는 IgE 생성을 촉진하는 IL-4와 IL-5이 감소하고, IgE의 생성을 억제하는 IFN-γ가 증가하는 하는 것이 기대되어 지나 실험 결과에서

는 IL-4는 감소 경향은 있으나 유의성이 없었고, IL-5는 유의성 있게 감소하였으며, IFN-γ는 유의성 있게 감소하였다. Total IgE의 생성이 주로 IL-4와 IFN-γ에 의해서 조절되나 단지 이 두 가지에 의해서만 조절되는 것이 아니라 B 림프구와 T 림프구의 물리적인 접촉 등 여러 다른 요인이[35,38] 함께 작용한다는 점을 반영하는 것으로 이해할 수 있다. 또한 알레르기 비염과 발병 기전이 유사한 알레르기 천식 환자에게 있어서 천식 환자가 정상인에 비해 많은 양의 IL-4와 IFN-γ을 생산하여 알레르기 염증 반응에 관여하고 있다는 보고를[43] 참고로 할 때, IFN-γ의 유의성 있는 감소는 Total IgE의 생성을 감소시키는 기전을 설명하기는 부족한 면이 있으나 알레르기 비염 증상을 완화시키는 데는 응용할 수 있는 근거가 된다. 실험의 오류의 가능성을 배재할 수 없으므로 추후 보완적 연구가 필요하며, 어떤 매개에 의해서 Total IgE가 감소하였는지에 대해서도 계속적인 연구가 있어야 할 것으로 보인다.

결 론

補中益氣湯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. 補中益氣湯의 투여는 OVA으로 유발된 마우스의 IL-4에 대하여 감소효과는 보였으나 유의성은 없었다.
2. 補中益氣湯의 투여는 OVA으로 유발된 마우스의 IL-5에 유의한 억제 효과를 보였다.
3. 補中益氣湯의 투여는 OVA으로 유발된 마우스의 IFN-γ에 유의한 억제 효과를 보였다.
4. 補中益氣湯의 투여는 OVA으로 유발된 마우스의 Total IgE에 유의한 억제효과를 보였다.
5. 補中益氣湯의 투여는 OVA으로 유발된 마우스의 OVA-Specific IgE에 대하여 감소효과는 보였으나 유의성은 없었다.

상기 실험 결과 補中益氣湯은 T cell에서 분화되어 나타나는 cytokine들 중 일부의 분비를 억제하며, Total IgE에 대한 억제 작용을 보여 알레르기 비염의 치료에 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. 송계송, 지제근 ,함의근 공저. 핵심 병리학. 고려의학. 1998;193-194.
2. 서울대학교의과대학. 면역학. 서울:서울대학교 출판부. 1997;17-35, 78-86, 99-108, 166-181, 229-241.
3. 鄭昇杞. 알레르기 질환의 한방 요법. 대한한의학회지. 1990;11(2):11-15.
4. 이기영. 알레르기의 진료. 서울. 한국의학사. 1992;3.
5. 정재원. 알레르기 비염의 진단과 치료. 인제의학. 2002;23(2):225-231.
6. 노석선. 원색안이비인후과학. 서울 : 일중사. 1999; 65-67.
7. 王德鑒 主編. 中醫耳鼻咽喉口腔科學. 上海科學技術出版社. 1985;39-40
8. 王德鑒 主編. 中醫耳鼻喉科學. 人民衛生出版社. 1991;144-151
9. 王陳應 主編. 中醫耳鼻咽喉科學. 科學出版社. 1993;132-136
10. 李某. 東垣十種醫書. 서울:대성문화사. 1983; 35-37, 86-87.
11. 蔡炳允, 鄭東郁. 補中益氣湯과 그 加味方이 抗알레르기 및 抗菌作用에 미치는 영향. 경희대학교 논문집 자연과학편. 1991;20:441-461.

12. 韓晟圭, 崔昇勳, 安圭錫. 補中益氣湯, 手拈散 및 補中益氣湯合手拈散의 抗癌과 免疫調節作用에 관한 실험적 연구. 경희한의대논문집. 1995; 18(1):15-20
13. 김종성, 심성용, 엄유식, 남혜정, 김경준. 補中益氣湯이 알레르기 비염 유발 白鼠의 과립구 및 조직학적 변화에 미치는 효과. 대한안이비인후피부과학회지. 2004;17(1):66-74.
14. 은재순, 최훈, 송정모. 補中益氣湯이 생쥐의 특이적 면역반응에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2002;16(5):943-947.
15. 김호현, 김동환. 補中益氣湯合香砂六君子湯이 복수암유발 생쥐 비장의 세포성 면역 활성에 미치는 영향에 관한 면역 조직화학적 연구. 세명대학교 한의학연구소논문집. 2001;3:17-32.
16. Ishizaka K, Sandberg K. Formation of IgE-binding factors by human T lymphocytes. J Immunol. 1981;126:1692-1696.
17. Bass H, Mossmann T, Strober S. Evidence for mouse Th1-and Th2-like helper T cells in vivo. Selective reduction of Th1-like cells after total lymphold irradiation. J Exp Med. 1989;170: 1495-1511.
18. Sandor M. Gajewski T, Thorson J, Kemp JD, Fitch FW. Lynch RG. CD4+ murine T cell clones that express high levels of immunoglobulin binding belong to the interleukin4-producing T helper cell type 2 subset. J Exp Med. 1990;171:2171-2176.
19. Levine B.B, Vaz N.M. Effect of combination of inbred stain, antigen dose on immune responsiveness and reagin production in the mouse, Int. Arch. Allergy. 1970;39:156-171.
20. 박경섭. Immune, Blood, and Lymphatic Systems. 도서출판 한우리. 2000;49-59.
21. 하대유. 그림으로 본 면역학. 서울:고문사. 1994;179-185, 288-289, 291-292, 296-297.
22. 나영호. 알레르기성 비염. 경희대학교 의과대학 소아과학교실. 1998;41(1):1-11.
23. 최병휘. 알레르기 비염의 치료 원칙. 중앙대학교 의과대학 내과학교실. 대한내과학회지. 2001;61(6):674-678.
24. David P.Skoner. MD. Allergy rhinitis : Definition, epidermiology, pathophysiology, detection, and diagnosis . J Allergy Clin Immunol. 2001;108(1)
25. Larry Borish, MD . Allergy rhinitis : Systemic inflammation and implications for managemant . J Allergy Clin Immunol. 2003;112(6):1021-1031.
26. 洪元植 편저. 校訂黃帝內經素問. 서울:東洋醫學研究院出版部. 1985;11-13, 123-126, 136-139, 262-286.
27. 김완희, 김광중 편저. 한의학의 형성과 체계. 중문출판사. 1990;193-195.
28. 徐春甫. 古今醫統秘方大全. 香港 : 신문풍출판공사. 1982;4111-4127.
29. 許俊. 東醫寶鑑, 서울:남산당. 2001;23, 238-240.
30. 張介賓. 景岳全書. 台北:臺聯國風出版社. 1980; 482-485.
31. 李挺. 醫學入門. 서울: 성보사. 1983;416.
32. 王凍應. 中醫耳鼻咽喉科學. 北京 :科學出版社. 1993;132-136.
33. 尹吉永. 東醫臨床方劑學. 서울 : 명보출판사. 1987;303-308.
34. 李相日. 補中益氣湯의 效能에 관한 實驗的 硏究. 慶熙大學校大學院 博士學位論文集. 1983.
35. Romagnani S. Regulation and deregulation of human IgE synthesis. Immunolgy Today. 1990;11:316-321.
36. Vercelli D, Geha RS. Regulation of IgE synthesis in humans:A tale of two signals. J Allergy Clin Immunol. 1991;88:285-295.
37. 전남대학교 의과대학 면역 및 알레르기학 편찬위원회. 면역 및 알레르기 학. 전남대학교출판부. 1999;19-29, 178-183.

38. Parronichi P, Tiri, A, Macchia D, Carli MD, Biswas P, Simonelli C, Maggi E, Del Prete G, Ricci M, Romagnani. Noncognate contact-dependent B cell activation can promote IL-4-dependent in vitro human IgE synthesis. J Immunol. 1990;144:2102-2108.
39. Ohnishi T, Kita H, Weiler D, Sur S, Sedgwick JB, Calhoun WJ, et al. IL-5 is the predominant eosinophil-active cytokine in the antigen-induced pulmonary late-phase reaction. Ann Rev Respir Dis. 1993;147:901-907.
40. Motojima S, Akutsu I, Fukuda T, Makino S, Takatsu K. Clinic significance of measuring levels of sputum and serum ECP and IL-5 in bronchial asthma. Allergy. 1993;48:98-106.
41. Erb Kj, Hollowway JW, Sobeck A, Moll H, Le Gros G. Infection of mice with Mycobacterium bovis-Bacillus Calmette-Guerin suppress allergen induced airway eosinophilia. J Exp Med. 1998;187:561-569.
42. 권명상, 권혁한, 김일택, 박기호, 이영종, 서설. 임상 면역학. 서울:고려의학. 1998;163-177.
43. 박수영, 조영주. 내인성 천식 및 외인성 천식 환자의 CD8 양성 세포에서 interleukin 4 및 interferon gamma 생산 비교. 2001;21(1):65-72.