

원저

봉약침요법이 자궁내막증 유발 흰쥐에 미치는 영향

이용현* · 임은미* · 권기록**

* : 경원대학교 한의과대학 부인과학교실

** : 상지대학교 한의과대학 침구학교실

Effects of Bee Venom Acupuncture on Surgically Induced Endometriosis in Rats

Yong-Hyun Lee* · Eun-Mee Lim* · Ki-Rok Kwon**

* : Dept. of Gynecology, College of Oriental Medicine, Kyungwon University

** : Dept. of Acupuncture and Moxibustion, College of Oriental Medicine, Sangji University

Abstract

Purpose : Bee Venom Acupuncture(BVA) is known to affect inflammation and immune system. This study examined the macroscopic, hormonal and immunological effects of BVA on rats with surgically induced endometriosis.

Methods : Endometrial tissue was implanted in the serosal wall of the small intestine in rats. The rats were divided randomly into an experimental and control group. The experimental group was treated with BVA injection on kwanwon(CV4) three times per week, and the control group was given an oral dose of normal saline every day. 6 weeks later, the size of the ectopic uterine tissue was estimated, and the serum progesterone, estradiol and cytokine(TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10) concentrations were analyzed.

Results : The size of the ectopic uterine implants in the experimental group was much smaller than that in the control group. The estradiol, IL-2 concentrations were significantly lower and the IL-6, IL-10 concentrations were significantly higher in the serum of the experimental group than in the control group. there was no significant difference in the concentration of the other cytokine.

Conclusion : These results suggest that BVA is an effective treatment for endometriosis.

Key words : bee venom acupuncture, endometriosis, progesterone, estradiol, cytokine.

1. 緒 論

자궁내막증은 성장, 증식 및 출혈 등과 같은 기능이 있는 자궁내막조직이 자궁 이외의 부위에 존재하여 여러 가지 병변을 일으키는 질환으로서 주로 골반강내에 존재한다고 알려져 있으며 대표적인 임상증상과 증후

는 매우 다양하지만 특징적인 증상들로 月經痛, 性交痛, 不妊 등을 들 수 있다⁹⁾.

한의학 문헌에서는 자궁내막증에 일치되는 병명을 찾을 수 없으나 이 질환의 특징적인 증상들로 미루어 月經痛, 月經不調, 崩漏, 不妊의 범주에 속하는 것으로 인식하고 있으며⁶⁾ 심한 경우 小結節이나 腫塊 등을 형성하기도 하므로 癥瘕의 범주로 인식하기도 한다⁸⁾.

蜂毒의 性味는 辛, 甘, 鹹, 大熱 有毒하고⁹⁾ 祛風除濕, 止疼痛, 解癥平喘, 消腫降壓하는 효능이 있다^{10,11)}. 蜂毒藥鍼에 대한 연구로 실험적으로 抗炎¹²⁾, 鎮痛^{12,13)}, 消炎^{12,14)}, 活

* 교신저자 : 이용현, 서울시 송파구 송파동 20-8번지
경원대 부속 서울한방병원 부인과
(Tel : 02-425-3456 E-mail; yongxg@hanmail.net)

血¹⁴⁾, 免疫反應¹⁵⁾ 등에 관한 연구가 있었고, 임상적으로는 요추 추간판 탈출증¹⁶⁾, 류마티드 관절염¹⁷⁾, 슬관절염¹⁸⁾ 등에 관한 보고가 있었다.

근래 권¹⁹⁾, 엄²⁰⁾, 김^{21,22)} 등이 임상에서 子宮內膜症에 대한 유의성 있는 보고를 하였지만 蜂毒藥鍼이 子宮內膜症에 어떠한 영향을 주는지는 실험한 바가 없으므로 외과적인 방법으로 흰쥐에 子宮內膜症을 유발한 후 자궁내막조직의 육안적 소견과 혈청 내 progesterone 및 estradiol의 함량, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-2, -4, -6, -10의 혈중농도를 관찰하여 유의한 결론을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 실험동물 및 약제

1) 실험동물

실험동물은 체중 200±20g의 Splague-Dawley계의 성숙한 암컷 흰쥐(대한바이오링크, 한국)를 실험실 환경에 2주간 적응시킨 후 膺塗抹檢査를 통해 4-5일의 규칙적인 발정기를 가지는 것을 선택하여 사용하였다.

2) 봉약침의 조제

蜂毒藥鍼(Bee Venom Acupuncture(BVA))은 大韓藥鍼學會에 의뢰하여 무균실에서 10%(0.1mg/ml)로 조제하여 사용하였다(Fig. 1).

2. 실험방법

1) 자궁내막증 유도

Vernon과 Wilson의 방법²³⁾으로 자궁내막증을 유발시켰다. 먼저 정상적인 생식기능을 나타내는 건강한 암컷 흰쥐를 선택하여 복부의 털을 제거한 후, ether로 전신마취를 시행하였다. 흰쥐의 복부를 절개하여 오른쪽 자궁각을 찾은 후 과다출혈을 막기 위하여 절개하고자 하는 부위의 양쪽을 수술실로 묶었다. 이후 조직을 절취하고, 37°C의 생리식염수에서 절취한 자궁각 조각을 약 2mm×2mm의 조직편으로 잘라서 소장에 인접한 장간막에 자가 조직을 이식하였다. 복벽은 이식 후 봉합하

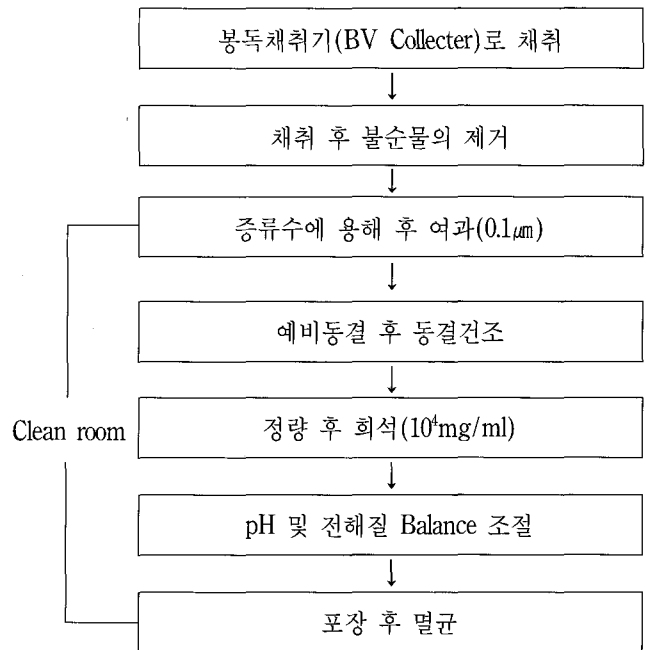


Fig. 1 Manufacturing process of Bee Venom Acupuncture.

였으며, 매일 수술 부위를 소독하면서 물과 사료를 충분히 공급하여 주었다(Fig. 2, 3).

2) 자궁내막 이식조직의 조직학적 검사

이식 자궁내막의 정상적인 증식을 조직학적인 면에서 확인하고자 자궁내막증을 유도하는 수술을 실시하여 4주가 경과한 후, 무작위로 2마리를 선발하였다. 이식한 자궁내막 조직편을 채취한 후 10% formalin (H.CHO)으로 조직을 고정한 후 formalin 색소와 고정액의 주성분 제거하기 위하여 흐르는 물에 12시간 동안 씻었다. 이후 70%부터 10% 간격으로 100%까지 1시간씩 alcohol 농도를 증가시키면서 dehydration시킨 후 xylene과 chloroform을 사용하여 clearing시켰다.

이후 paraffin을 처리하여 embedding center의 warming chamber에서 60°C로 2시간 동안 방치하여 침투시키고 조직을 잘라 균등하게 냉각한 후 냉동실에 보관하였다. 이를 4-5µm 두께로 자른 후, 박절된 조직을 붓으로 조심히 떼어내어 50% alcohol에 띄워 floating bath로 옮겨서 잘된 절편을 albumin이 얇게 발라진 slide위에 접착하여 labelling하였다. 완전히 물방울을 제거한 뒤 60°C의 부란기에 2-3시간 방치하여 조직을 고착시켜 현미경으로 관찰하였다. 염색법은 mercuric oxide를 산화제로 사용하

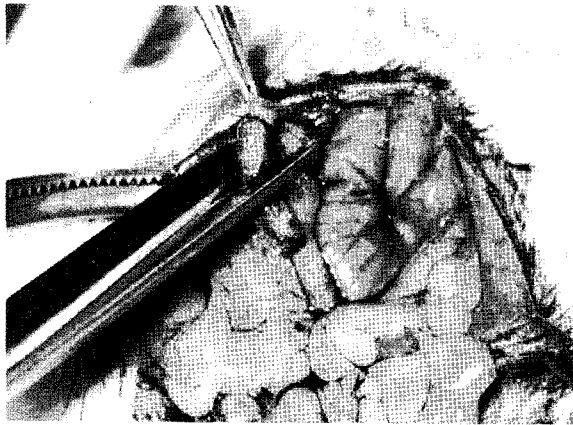


Fig. 2 Fragment of right uterine horns was incised after binding both side.

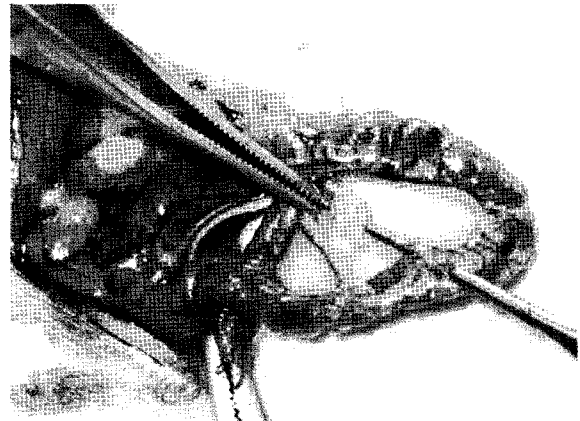


Fig. 3 Collected uterine tissue was implanted at the serosal wall of small intestine.

여 hematoxylin을 숙성시키는 Harris Hematoxylin- Eosin stain(H-E stain)을 사용하였다.

3) 약침의 시술방법

대조군은 매일 1회 1ml/200g씩 생리식염수를 경구투여 하였으며, 실험군은 시술 전에 미리 흰쥐의 복부에 있는 털을 제거한 후 骨度法에 준하여 關元穴(CV4)을 취한 후 봉약침을 주 3회 동일한 시간대에 30 gage 1ml insulin syringe(Becton Dickinson, U.S.A.)로 0.1 ml씩 총 6주간 시술하였다.

4) 자궁내막 이식조직의 육안적 검사

약침을 시술한 후 대조군과 실험군을 각각 두 마리씩 무작위로 선정하여 ether 마취 후 복강을 열고 장간막에 자궁내막조직이 이식된 부위를 찾아 그 크기의 변화를 사진촬영을 통해 확인하였다.

5) 혈중 progesterone 및 estradiol 함량측정

혈중 progesterone 및 estradiol 함량측정은 방사면역측정 Kit(adaltis, S · T · A, inc., Italia)로 측정하였다. progesterone 및 estradiol에 대한 각각의 항체가 coating 되어 있는 튜브에 0.1ml의 혈청과 0.9ml의 ¹²⁵I로 표시된 progesterone 및 estradiol용액을 각각 넣어 상온에서 3시간 동안 결합반응을 시켰다. 반응 후 용액부분을 제거하고 튜브에 결합된 항원-항체 결합체의 방사능을

gamma counter(packard Autogamma 500, U.S.A.)에서 1분간 측정하였다.

6) 혈중 cytokine의 함량측정

TNF- α 및 IL-2, 4, 6, 10의 정량은 시판 Kit(R&D system, inc. U.S.A)를 이용하여, enzyme-linked immunosorbent assays(ELISA)법으로 정량하였다. microtiter plate에 각각의 단일 클론항체로 처리한 후 혈장을 용기에 옮겨 고정항체와 2-8°C에서 2시간 동안 결합시킨 다음, 미결합 물질을 제거하기 위해 3번 세척한 후 enzyme-linked polyclonal 특이항체를 용기에 넣고 실온에서 30분간 배양한 다음 증폭용액을 용기에 추가한 후 30분 이내에 color intensity(450nm)를 측정하였다. ELISA 최소 측정용량은 0.12 pg/ml이었고, 분석간 편차는 5%이하였다.

3. 통계처리

실험결과는 SPSS package(version 6.0)를 이용하여 student's t-test에 의하여 p<0.05수준에서 실시하여 유의성을 검정하였다.

III. 結 果

1. 자궁내막 이식조직의 조직학적 소견

자궁내막 이식 조직을 H-E stain으로 관찰하였다. 그

결과 조직이 괴사되지 않고, 혈관분포가 이루어져 있으며, 정상자궁조직과 비교하여 일치되는 소견을 보여 성공적으로 자궁내막조직의 이소성 증식실험이 수행되었음을 알 수 있었다(Fig. 4, 5).

2. 자궁내막 이식조직의 육안적 소견

대조군과 실험군의 자궁내막 이식 조직을 육안적으로 관찰한 소견이다. 이식조직의 부위가 외견상으로도 거의 사라지고 흔적만 남아 있음을 알 수 있는데 이는 蜂毒藥鍼의 처치가 자궁내막조직의 증식을 억제하였음을 의미한다고 할 수 있다(Fig. 6, 7).

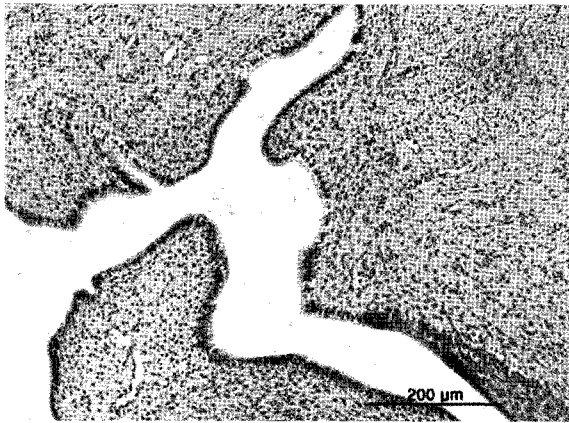


Fig. 4 Histological Observation of Normal Uterine Tissue by H-E stain

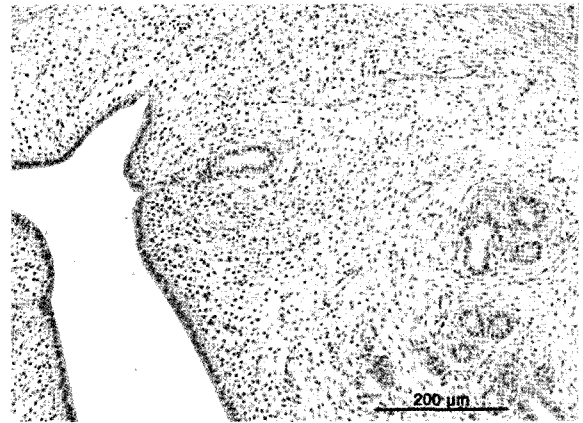


Fig. 5 Histological Observation of Uterine Tissue in surgically induced endometritis by H-E stain

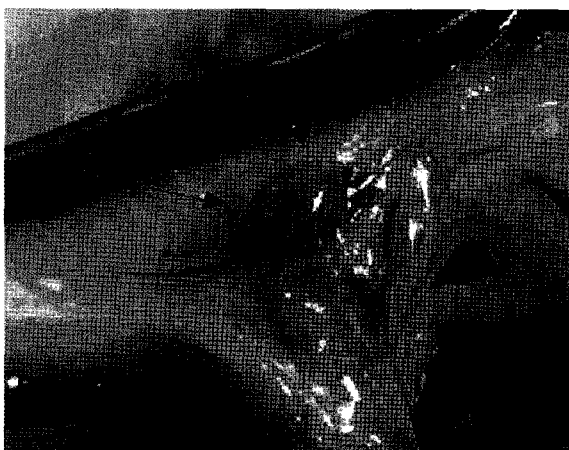


Fig. 6 Transplanted Uterine Tissue of Control group. Implanted uterine tissues of small intestine were growing up more than 5×3mm size in control group.



Fig. 7 Transplanted Uterine Tissue of Experimental group. Implanted uterine tissues of small intestine were almost disappeared compared with the control group. This suggest that the treatment of BVA in KwanWon(CV4) should have an inhibiting on the proliferation of implanted uterine tissue.

3. 혈중 progesterone의 함량변화

혈중 progesterone을 방사능 측정법으로 검사한 결과 대조군은 15.31±2.96 ng/ml를 나타내었고, 실험군은 15.73±1.20 ng/ml를 나타내어 두 군 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 8).

4. 혈중 estradiol의 함량변화

혈중 estradiol을 방사능 측정법으로 검사한 결과 대조군은 53.01±5.77 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 21.56±5.01pg/ml를 나타내어 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 9).

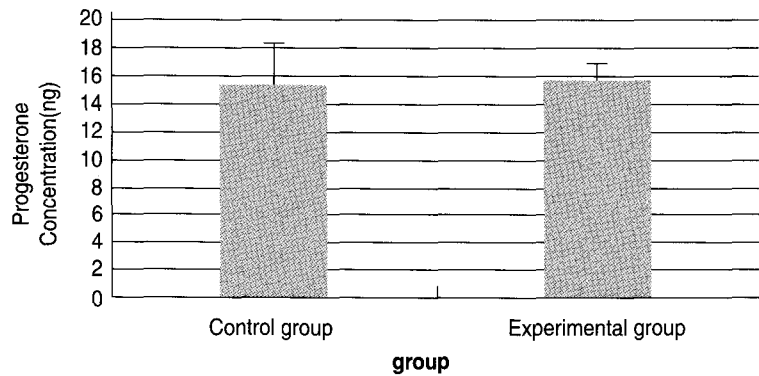


Fig. 8 Effect of BVA on the Concentration of Serum Progesterone in surgically induced Endometriosis Rats
 Control group: induced endometriosis and administered normal saline.
 Experimental group: induced endometriosis and treated with BVA injection.

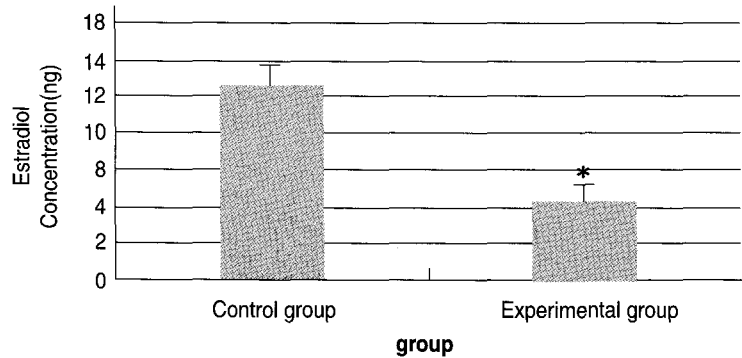


Fig. 9 Effect of BVA on the Concentration of Serum Estradiol in surgically induced Endometriosis Rats
 Control group: induced endometriosis and administered normal saline.
 Experimental group: induced endometriosis and treated with BVA injection.
 : Statistically significant difference compared with the control group (; p<0.05)

5. cytokine의 함량변화

1) 혈중 TNF- α

혈중 TNF- α 를 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 22.56 ± 4.28 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 15.72 ± 7.40 pg/ml를 나타내어 대조군에 비하여 감소하였으나 통계학적으로 유의한 차이를 나타내지는 않았다(Fig. 10).

2) 혈중 IL-2

혈중 IL-2를 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 46.18 ± 7.24 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 33.77 ± 3.69 pg/ml를 나타내어 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 11).

3) 혈중 IL-4

혈중 IL-4를 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 35.34 ± 7.37 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 30.06 ± 7.28 pg/ml를 나타내어 두 군 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 12).

4) 혈중 IL-6

혈중 IL-6를 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 44.14 ± 8.28 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 63.33 ± 7.67 pg/ml를 나타내어 유의한 증가를 나타내었다(Fig. 13).

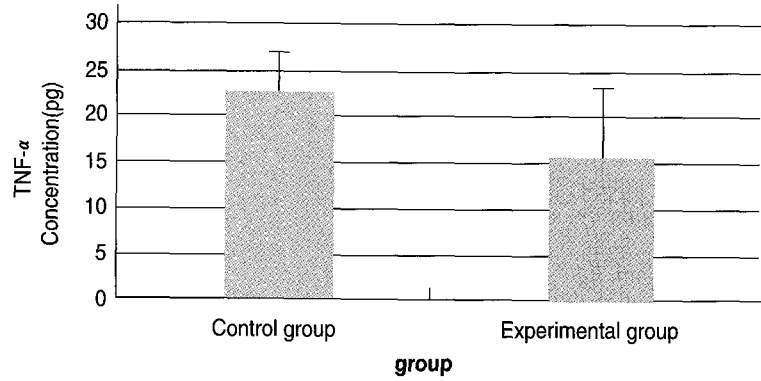


Fig. 10 Effect of BVA on the Concentration of Serum TNF- α in surgically induced Endometriosis Rats
Control group: induced endometriosis and administered normal saline.
Experimental group: induced endometriosis and treated with BVA injection.

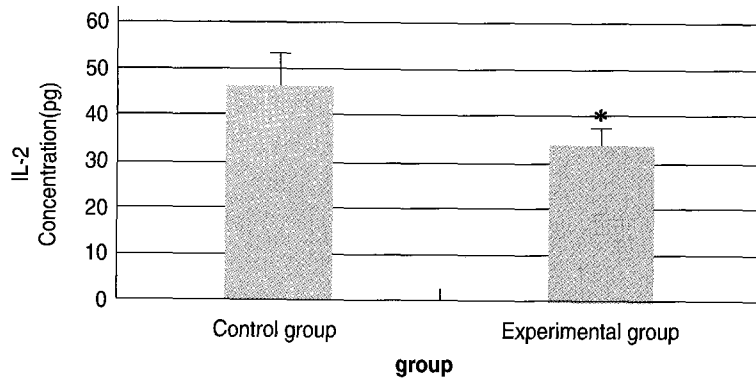


Fig. 11 Effect of BVA on serum IL-2 concentration in induced endometriosis rats.
Control group: induced endometriosis and administered normal saline.
Experimental group: induced endometriosis and treated with BVA injection.
* : Statistically significant difference compared with the control group (*; $p < 0.05$)

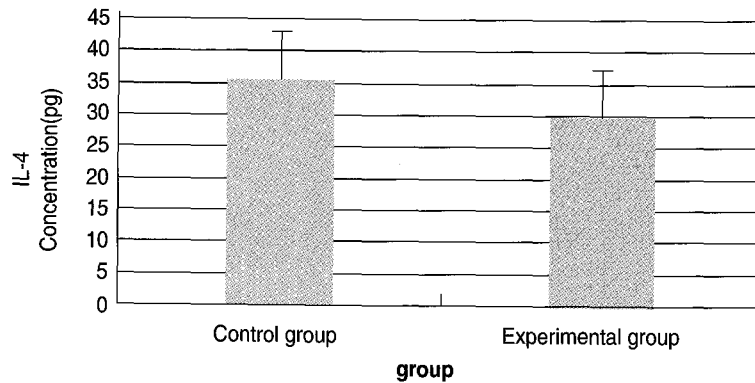


Fig. 12 Effect of BVA on the Concentration of Serum IL-4 in surgically induced Endometriosis Rats
Control group: induced endometriosis and administered normal saline.
Experimental group: induced endometriosis and treated with BVA injection.

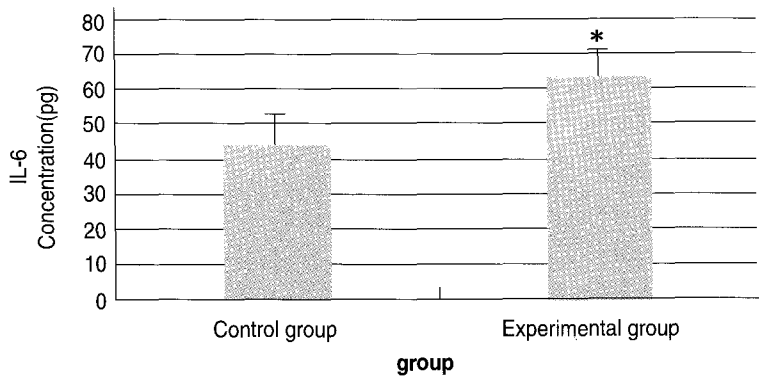


Fig. 13 Effect of BVA on the Concentration of Serum IL-6 in surgically induced Endometriosis Rats
 Control group: induced endometriosis and administered normal saline.
 Experimental group: induced endometriosis and treated with BVA injection.
 * : Statistically significant difference compared with the control group (*;p<0.05)

5) 혈중 IL-10

혈중 IL-10을 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 17.29 ± 8.01 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 64.93 ± 5.62 pg/ml를 나타내어 유의한 증가를 나타내었다(Fig. 14).

IV. 考 察

자궁내막증은 자궁내막조직이 자궁강 이외의 부위에 존재하여 매 월경 시에 정상자궁내막조직과 동일하게 성장, 분비, 출혈함으로써 인해 月經困難症, 月經紊亂, 性交

痛, 不妊 등의 증상을 야기하는 질환이다²⁴⁾. 자궁내막증은 가장 흔한 부인과 질환 중의 하나로 1921년 Sampson²⁵⁾에 의해 발생기전의 제시와 endometriosis란 병명이 명명되었지만 아직도 정확한 발병기전은 알려져 있지 않으며 여러 가지 가설이 제시되고 있다. 이러한 子宮內膜症의 病因을 설명하는 가설로는 월경시에 월경혈과 자궁내막조직이 난관을 통하여 골반강이나 복강 내로 역류되어 자궁내막세포가 골반강내에 직접 착상되어 성장한다는 着床說, 미립자궁내막이 배상피세포 및 태생학적으로 체강상피에서 기원하는 골반복막 일부의 이상분화의 결과로 발생한다는 體腔化生說, 월경시 자궁내막세포가 자궁의 혈관계 및 임파계를 통하

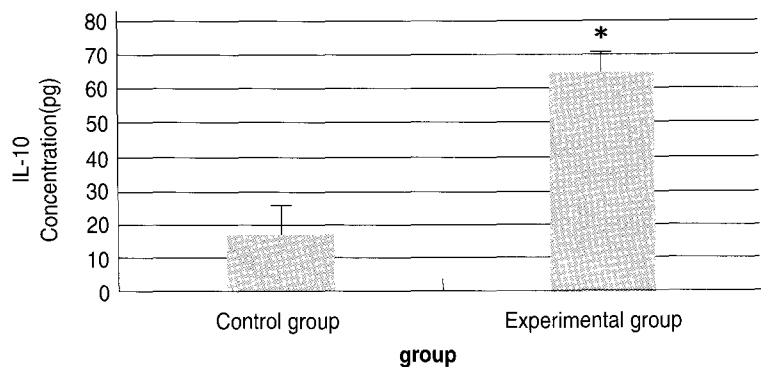


Fig. 14 Effect of BVA on the Concentration of Serum IL-10 in surgically induced Endometriosis Rats
 Control group: induced endometriosis and administered normal saline.
 Experimental group: induced endometriosis and treated with BVA injection.
 * : Statistically significant difference compared with the control group (*;p<0.05)

여 원격장기나 장소로 전이된다는 血行性 播種說 등이 제시되고 있다^{6,29}.

이런 가설들은 자궁내막세포들이 어떻게 자궁 바깥 부위에 도달할 수 있는가를 설명할 수는 있지만, 어떤 여성은 자궁내막증이 발생되고 다른 여성은 발생되지 않는가에 대한 개인차를 설명하지는 못한다. 실제로 월경을 하는 대부분의 여성에서 난관을 통한 月經血의 복강 내 역류가 관찰되지만²⁹ 자궁내막증은 일부 소수의 여성에서만 발생한다. 이러한 차이를 설명하는 기전으로 개개인의 유전적 성향과 면역학적 민감성의 차이가 대두되어 이에 대한 많은 연구가 진행되고 있다^{27,30}.

자궁내막증의 증상으로는 月經痛, 주기적 혹은 지속적 骨盤痛, 性交痛, 월경기간 중에 느껴지는 排便痛, 不妊, 月經過多, 月經不規則 등이 있다. 腸管 특히 大腸과 直腸系의 子宮內膜炎은 下腹部痛 혹은 腰痛, 腹部膨滿, 주기적 直腸出血, 便秘, 腸閉塞 등이 있을 수 있으며, 尿管系의 子宮內膜炎은 尿管 閉鎖, 側腹痛, 惡寒, 排尿困難, 血尿 등이 있을 수 있으며, 肺를 침범한 경우에는 氣胸, 血胸, 월경시 咯血 등이 있을 수 있으며, 제대 주변을 침범한 경우에는 배꼽 주변의 주기적 통증이 있거나 종괴가 축적될 수 있다^{27,30}.

자궁내막증은 중등도 이상인 경우 국소적인 병변 발생과 이차적인 유착으로 불임을 유발하나 경미한 경우에는 불임과의 관계가 의문시되고 있다. 또한 자궁내막증 환자에서 자연유산율이 현저히 높으며 자궁내막증을 치료하면 유산율이 감소한다는 보고도 있지만 유산율과 病機와는 관련이 없다고 한다^{27,31}.

자궁내막증에 의해 月經痛이나 骨盤痛 등 주요한 임상증상이 유발되지만 子宮內膜炎으로 진단된 여성 중 적지 않은 경우는 아무런 증상이 자각되지 않을 뿐만 아니라 부인과적 신체검사에서도 이상이 발견되지 않는다. 대략 30% 정도가 이러한 무증상 자궁내막증에 해당된다^{27,31}.

현재로서는 자궁내막증의 진단에 민감도와 특이성을 가진 신뢰할 만한 선별검사는 없다. 이렇게 진단적 가치가 있는 증상이 없기 때문에 자궁내막증을 확진하기 위해서는 복강경이나 골반초음파, 자기공명영상 등과 같은 특별한 검사나 술기가 필요하다. 골반초음파는 난소의 자궁내막증만을 발견할 수 있는 정도이며 그것조차도 진단적 가치는 낮다. 자궁내막증의 병변은 불균질한 형태로 보이기 때문에, 병변을 직접 관찰할 수 있는 복강경이 정확한 진단을 내리는데 가장 좋다. 또 다른

진단적 접근 방법은 CA-125를 이용하는 것이다. 자궁내막증이 있는 여성에게서는 말초혈액에서 CA-125의 상승이 반복해서 나타나므로 선별검사로는 적절하나, 치료 후 판정에는 그 가치가 떨어진다²⁹.

자궁내막증의 양방적 치료는 크게 통증의 감소와 불임치료로 나눌 수 있으며 자궁내막증의 악화를 방지하고 통증을 조절하기 위하여 난소기능을 억제하는 약물 치료를 하거나 직접 자궁내막조직 및 유착을 제거하는 수술적 치료를 하게 된다²⁹.

한편 韓方에서는 자궁내막증의 병명은 없으나 이 질환에서 나타나는 특징적인 증상들로 미루어보아 月經痛, 癥瘕, 月經不調, 不妊의 범주에 속한다고 보고 있다^{33,34}. 또한 韓醫學에서는 자궁내막증의 병인을 離經之血인 瘀血로 보고 있으며 氣虛, 血寒, 血熱, 氣滯, 外傷, 出血 등은 瘀血을 형성할 수 있는 대표적인 요인이다²⁹. 이러한 요인들은 精氣虛의 개념으로 생각할 수 있는데 『素問·上古天真論』에서 “眞氣를 보존하고 精神을 안으로부터 지키면 어찌 병이 발생하겠는가”와 『素問·刺法論』의 “精氣가 인체 내부로부터 지켜지면 邪氣가 감히 침범할 수 없다”, 『素問·評熱病論』의 “邪氣가 인체에 넘친다는 것은 인체의 氣가 반드시 虛한 것이다”라 하였다^{35,37}. 眞氣는 正氣를 말하는 것이며 正氣는 邪氣의 반대되는 개념으로 外邪의 작용에 대한 방어적 역할을 하고 體內陰陽의 평형을 조절하여 인체의 생명 활동 유지를 위한 기능 즉 정상 생리상태로 유지시키는 작용을 한다³⁸. 邪氣는 六淫 뿐만 아니라 인체의 陰陽失調로 야기된 病理變化 및 飮食, 勞倦, 痰飲 등의 모든 發病要因을 말하는 것이다. 결국 인체의 精氣를 면역계의 바탕으로 이해할 수 있다.

기존의 연구가 活血祛瘀하는 韓藥處方을 직접 內服하거나 白鼠에 실험하여 자궁내막증의 효과를 살펴보는 연구가 주류를 이룬 반면에 藥鍼을 이용하여 자궁내막증을 치료한 연구는 연구된 바 없으므로 이에 저자는 蜂藥鍼의 통증과 염증을 억제하고 면역체계를 조절하는 효능을 이용하여 子宮內膜炎에 대한 효과를 알아보고자 한다.

藥鍼療法은 經絡學說 및 氣味論의 기본이론을 토대로 經絡·穴位의 치료 작용을 유발시키고 약물의 약리 작용과 주사방법을 병용시켜 형성된 일종의 독특한 요법이다. 또한 약물을 단순히 穴位 내에 주입시키는 것 뿐만 아니라 經絡의 순행노선을 따라 상응하는 병리조직기관에 직통하게 되고 아울러 약액이 체내에서 비교

적 장기간 머물러 留鍼 효과를 거둘 수 있기 때문에 穴位와 약물의 치료 작용을 지속적으로 발휘시킴으로써 氣血의 통행에 막힘이 없게 하고 그 내외의 營衛循環을 활발하게 하여 장부·조직 간에 평형을 유지하게 하고 내외로 협동작용을 하는 기전을 가진다³⁹.

蜂毒의 性味는 辛, 甘, 鹹, 大熱 有毒하고 그 효능은 祛風除濕, 止疼痛, 解癥平喘, 消腫降壓하며 적응증으로는 근육통, 근막장애통증증후군, 급만성 관절염, 통풍, 신경통, 신경염, 편두통, 류마티성 관절염, 급성 류마티성 열과 심내막염, 피부염 등에 효과가 있다⁴⁰.

봉약침요법은 經絡學說의 원리에 의하여 꿀벌의 독낭 안에 들어있는 봉독을 추출 가공한 후 질병과 유관한 穴位, 압통점 혹은 체표의 축진으로 얻어진 양성 반응점에 주입함으로써 자침효과 및 봉독의 생화학적 효능을 이용하여 생체의 기능을 조정하고, 병리상태를 개선시켜 질병을 치료, 예방하는 신침요법의 일종^{41, 42}으로, phospholipase A2, hyaluronidase, mellitin, apamin, MCD peptide 등의 40여종의 단백질에 강력한 항염증 작용이 있어 염증세포를 제거하고^{43, 44}, 면역체계에 영향을 주어 T cell에서 분비하는 cytokine과 관련되어 면역기능을 조절하는 작용을 한다고 알려져 있다^{45, 46}.

關元은 小腸의 募穴로서 臍下 3寸에 單穴로서 위치하며 足三陰經과 任脈의 交會穴이다. 關元은 培腎固本, 補益元氣, 回陽固脫, 溫調血, 實精宮, 祛除寒濕陰冷, 分清別濁, 調元散邪 등의 穴性을 가지고 있으며 그 主治를 살펴보면 賁豚, 暴疝, 小腹滿, 臍下絞痛, 轉胞, 小腹痛 등과 下腹部的 腸疾患 등에 의한 疼痛에 多用되었고 女子絶子, 臍下結血, 帶下癥瘕, 因產惡露不止, 胎漏下血, 月經不通 등의 婦人病 및 血證에 多用되었고 子宮內膜症 치료의 基本穴이기도 하다⁴⁷.

이에 저자는 항염증 효능이 우수한 봉약침이 유발된 자궁내막증에 미치는 영향을 관찰해보고자 외과적 방법으로 자궁내막증을 유발한 白鼠의 關元穴에 봉약침을 시술한 후 이소성 자궁내막조직의 육안적 소견과 혈중 progesterone, estradiol, TNF- α 및 IL-2, IL-4, IL-6, IL-10의 함량변화를 관찰하였다.

본 실험에서는 白鼠의 자궁내막조직을 Vernon과 Wilson의 방법²³으로 小腸에 인접한 장간막에 이식하고 4주 후 조직학적으로 검사한 결과, 조직이 괴사되지 않고 혈관분포가 이루어져 있으며 정상자궁 내막조직과 일치되는 소견을 보여 자궁내막의 정상적인 증식을 해부조직학적으로 확인하였다. 이렇게 자궁내막증이 유발

된 白鼠를 대조군과 실험군으로 나누어 대조군은 6주 동안 매일 1회 1ml/200g씩 생리식염수를 경구투여 하였고, 실험군은 6주 동안 주 3회 0.1ml씩 봉약침을 骨度法에 준한 關元穴에 시술하였다. 6주 후 자궁내막 이식조직을 육안적으로 관찰한 결과 이식조직의 부위가 외견상으로도 대조군에 비하여 거의 사라지고 흔적만 남아 있어 봉약침의 자궁내막증에 대한 억제효과를 관찰할 수 있었다.

자궁내막증의 조직은 정상자궁내막조직과 마찬가지로 estrogen, androgen, progesterone 수용체를 지니 호르몬에 대한 반응이 정상 자궁내막과 유사하므로 내분비학적 호르몬 인자와 밀접한 관련이 있다⁴⁸고 하여 자궁내막의 성장을 촉진시키는 estrogen과 estrogen 의존성의 증식과 염증을 억제하는 progesterone^{49, 50} 등의 Hormone을 측정하여 보았는데, 혈중 progesterone 함량은 실험군과 대조군 간에 유의한 차이가 없었으며 혈중 estrogen 함량은 실험군이 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 비록 progesterone은 유의성이 없었으나 자궁내막의 증식과 연관된 estrogen이 유의하게 감소함으로 인해 봉약침이 자궁내막조직의 증식을 억제시키는 것을 추정할 수 있다.

Harada 등⁵¹은 자궁내막증 여성의 복강액에서 TNF- α 농도가 정상인 여성보다 증가한다고 하였으나, Vercellini 등⁵²은 자궁내막증 여성과 정상인 여성의 혈장과 복강액에서 TNF- α 농도의 차이가 없다고 하였다. 본 실험에서 TNF- α 의 함량은 유의한 차이가 없었으므로 Vercellini 등⁵²의 연구 결과와 일치하는 소견을 보였다.

IL-2, IL-4는 Koumantakis 등⁵³은 IL-2의 농도가 자궁내막증 환자의 혈액에서 대조군보다 증가한다고 보고하였으나, Hsu 등⁵⁴은 자궁내막증 환자의 복강액에서 IL-2의 농도는 감소하고 IL-4의 농도는 질환의 중등도에 따라 증가한다고 하였다. 본 실험에서는 IL-2의 함량이 실험군이 대조군에 비해 유의한 감소를 보였고 IL-4의 함량은 유의한 변화를 보이지 않았다.

Antonio 등⁵⁵은 IL-6는 자궁내막증 여성의 혈액과 복강액에서 증가한다고 하였고 Rier 등⁵⁶은 IL-6는 정상자궁내막의 기질세포에 대해서는 성장억제인자로 작용하고 이소성 자궁내막 기질세포에 대해서는 비정상적인 성장촉진인자로 작용한다고 하였는데 Levobic 등⁵⁷은 자궁내막증 환자의 복강액에서 IL-6는 유의성이 없다고 하였다. 본 실험에서는 IL-6의 함량이 실험군이 대조군

에 비해 유의한 증가를 보여 오히려 처치군에서 증가 되는 결과를 보여 기존 연구와는 상반된 결과를 나타내었다. 이 등³⁰⁾은 자궁내막증 환자의 복강액에서 IL-10은 감소한다고 보고하였으나, Punnonen 등³¹⁾은 자궁내막증 환자의 복강액에서 IL-10이 증가한다고 보고하였다. 본 실험에서는 IL-10의 함량은 실험군이 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내어 유발한 자궁내막증에서 감소되었던 IL-10이 처치 후 증가된 것으로 해석할 수 있어 이 등³⁰⁾의 연구 결과와 일치하는 소견을 보인다고 할 수 있다.

최근 연구에 의하면 자궁내막증의 병인으로 면역체계의 이상이 많은 관심을 끌고 있다. 하지만 이상과 같이 연구결과가 상반된 경우가 많아 이는 자궁내막증의 정도나 치료기간, 실험방법에 따라 그러한 차이가 생길 것으로 사료되므로 앞으로 더욱 세밀하고 심층적인 연구가 필요하다고 생각된다.

이상의 결과로 볼 때 이소성 자궁내막조직에 대한 봉약침의 시술로 자궁내막조직의 증식을 억제하였음을 확인할 수 있었고, estradiol, IL-2가 유의한 감소를 보였고 IL-6, IL-10이 유의한 증가를 보여 논란의 여지가 있지만 육안적인 감소를 보였으므로 봉약침이 자궁내막조직의 증식을 억제한다고 할 수 있다.

V. 結 論

봉약침이 자궁내막증 白鼠에 미치는 영향을 알아보기 위해 외과적인 방법으로 자궁내막증을 유발시키고 關元穴(CV4)에 0.1ml씩 주 3회 총 6주간 봉약침을 시술한 후 progesterone, estradiol 등의 호르몬과 TNF- α , IL-2, -4, -6, -10 등의 cytokine의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 육안적인 소견상 실험군의 이식된 자궁내막조직은 크기가 확연한 감소를 보였다.
2. 혈중 progesterone 함량은 유의한 차이가 없었으며, estradiol 함량은 실험군이 대조군에 비해 유의하게 감소하였다.
3. TNF- α , IL-4 함량은 실험군과 대조군간의 유의한 차이가 없었다.

4. 혈중 IL-2 함량은 실험군이 대조군에 비해 유의하게 감소하였다.

5. 혈중 IL-6와 IL-10 함량은 실험군이 대조군에 비해 유의하게 증가하였다.

이상의 실험결과로 보아 봉약침은 이소성 자궁내막조직의 크기를 감소시켰고 호르몬 및 cytokine 함량의 유의한 차이를 보였으므로 이소성 자궁내막조직의 증식을 억제하는 효과가 있을 것으로 사료된다.

參考文獻

1. 대한산부인과학회. 부인과학 제2판. 칼빈서적, 1985 ; 445-452.
2. 김정구, 강순범, 이진용 등. 자궁내막증에 관한 임상적 고찰. 대한산부회지. 1984 ; 27(11) : 1551-1560.
3. 박종설, 황일천, 문형 등. 자궁내막증의 임상적 고찰. 대한산부회지. 1984 ; 27(9) : 1237.
4. 이태성, 차순도, 서영옥 등. 자궁내막증의 임상적 고찰. 대한산부회지. 1990 ; 33(6) : 770-775.
5. Jones HW, Wentz AC, Burnett LS et al. Novak's Textbook. New York : Obstetrics & Gynecology, 1983 ; 248.
6. 이태균. 자궁내막증에 대한 문헌적 고찰. 대한한방부인과학회지. 1995 ; 8(1) : 161-174.
- 7.王大增 등. 子宮內膜症에서의 β -Endorphin 및 Dynorphin에 대한 內膜II號藥物의 作用. 中西醫結合雜誌. 1993 ; 1 : 1-5.
8. 沈金鰲. 沈氏尊生書. 自由出版社. 1988 ; 334-347.
9. 권기록. 봉약침요법의 염좌에 관한 임상적 연구. 대한약침학회지. 1999 ; 2 : 1-6.
10. 郭國華. 臨床中藥辭典. 長沙 : 湖南科學技術出版社, 1994 ; 543-544.
11. 李文瑞 등. 中藥別名辭典. 北京 : 中國科學技術出版社, 1994 ; 1079.
12. 고희균. 봉침독요법의 항염, 진통 및 해열에 미치는 효능에 관한 실험적 연구. 대한한의학회지. 1992 ; 13(1) : 283-292.
13. 이종석, 권기록, 고희균. 중완 및 족삼리의 봉침요법이 진통효과에 미치는 영향. 경희대한의대논문

- 집. 1992 ; 15 : 483-495.
14. 권기록, 고희균, 김창환. 태충 및 족삼리의 방풍수침과 봉독요법이 소염 및 활혈작용에 미치는 영향. 경희대한의대논문집. 1993 ; 16 : 297-323.
 15. 공현숙, 고희균, 김창환. 봉독요법이 생쥐의 면역반응에 미치는 실험적 연구. 대한침구학회지. 1995 ; 12(1) : 331-339.
 16. 이병철. Extrusion type의 요추추간관탈출증 환자의 봉독요법을 병행한 한의학적 치료의 임상 보고. 대한침구학회지. 1999 ; 16(2) : 285-293.
 17. 황유진, 이진복, 황우준 등. 봉약침을 이용한 류마토이드 관절염의 임상적 연구. 대한침구학회지. 2001 ; 18(5) : 33-42.
 18. 이재동, 김지훈. 슬관절염에 대한 골도법의 임상적 고찰. 대한침구학회지. 1999 ; 16(3) : 25-38.
 19. 권은정, 배한익, 이태균. 내막1호환의 자궁내막증 백서의 치료효과에 대한 연구. 동국논집. 1996 ; 15 : 325-341.
 20. 엄은석, 임은미. 속발성 월경통을 한약내복 및 약물보류관장법으로 치료한 치험 2례. 대한한방부인과학회지. 1999 ; 12(1) : 1-11.
 21. 김동일, 이태균. 자궁내막증 환자 2례에 대한 임상적 고찰. 대한한의학회지. 1997 ; 18(2) : 58-72.
 22. 김동일, 이태균. 자궁내막증 및 만성 지속성 간염과 병발한 원발성 불임증 1례에 대한 치험 보고. 대한한의학회지. 1998 ; 19(1) : 100-108.
 23. Hahn DW et al. Experimental evidence for failure to implant as a mechanism of infertility associated with endometriosis. Basic science section. Am J Obstet Gynecol. 1986 ; 11 : 1109-1113.
 24. 대한산부인과학회. 부인과학. 서울 : 칼빈서적, 1991 ; 445-452.
 25. Sampson JA. Perforating Hemorrhagic cysts of the ovary. Arch. Surg. 1921 ; 3 : 743.
 26. Halme J, Hammond MG, Hulka JF et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. Obstet Gynecol. 1984 ; 64 : 151-154.
 27. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Novak's Gynecology. 12ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1996 ; 403, 406, 887-915.
 28. 대한산부인과학회. 부인과학 제 3판. 서울 : 칼빈서적, 1997 ; 566-597.
 29. 한의부인과학 편찬위원회. 한의부인과학 상권. 서울 : 정담출판사, 2001 ; 186-188.
 30. 邵麗黎, 買彩鳳主編. 女病診療全書. 北京 : 中國醫藥科技出版社, 2000 ; 401-432, 661-664.
 31. 張玉珍主編. 新編中醫婦科學. 北京 : 人民軍醫出版社, 2001 ; 391-399.
 32. 김효선, 박황신, 김광준 등. 자궁내막증의 병태 생리에 대한 고찰. 중앙의대지. 2004 ; 29(4) : 103-111.
 33. 王大增 등. 子宮內膜症의 中醫藥 診療. 한글판 中西醫結合雜誌. 1994 ; 2 : 71.
 34. 王大增 등. 化癥通腑法治療子宮內膜異位症臨床及實驗研究. 中西醫結合雜誌. 1991 ; 9 : 524-526.
 35. 張介賓. 類經. 대성문화사. 1986 ; (상)28, 34, (하)418.
 36. 王琦. 黃帝內經素問今釋. 성보사. 1985 ; 8, 125, 146, 412.
 37. 張隱庵, 馬元臺 註. 黃帝內經素問. 臺聯國風出版社, 1998 ; 25, 269.
 38. 조종관. 면역에 관한 동양의학적 고찰. 1986 ; 12(1) : 19.
 39. 대한약침학회. 약침요법시술지침서. 대한약침학회, 2000 ; 22.
 40. 김문호. 봉침요법과 봉독요법. 한국교육기획, 1992 ; 144.
 41. 김창환, 권기록, 고희균. 봉침에 관한 고찰. 대한침구학회지. 1994 ; 11(1) : 159-171.
 42. 성은찬. 알기 쉬운 봉독요법. 전국농업기술자협회출판사, 1990 ; 28.
 43. Lee JH, Kwon YB, Han WC et al. Bee venom pretreatment has both an antinociceptive and anti-inflammatory effect on carrageenan-induced inflammation. J. Vet. Med. Sci. 2001 ; 63(3) : 251-259.
 44. Shkenderov S, Koburova K. Adolapin-a newly isolated analgetic and anti-inflammatory polypeptide from bee venom. Toxicon. 1982 ; 20(1) : 317-321.
 45. Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more. Immunol. Today. 1991 ; 12(8) : 256-257.
 46. Paul WE, Seder RA. Lymphocyte responses and cytokine. Cell. 1994 ; 76(2) : 241-251.
 47. 송춘호, 송세훈. 募穴에 관한 문헌적 고찰. 동의논집. 1998 ; 29 : 145.
 48. Barbieri RL. Endometriosis 1990. Current treatment approaches. Drugs. 1990 ; 39 : 502.

49. Fang Z, Yang S, Lydon JD et al. Intact progesterone receptors are essential to counteract the proliferative effect of estradiol in a genetically engineered mouse model of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2004 ; 82(3) : 673-678.
50. 구병삼. 임상 부인과 내분비학. 고려의학. 2001 ; 255-256, 445-460.
51. Harada T, Yoshika H, Yoshika S et al. Increased IL-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 ; 176 : 593-597.
52. Vercellini P, Fabrizio DB, Edoardo R et al. TNF in plasma and peritoneal fluid of women with and without endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 1993 ; 36 : 39-41.
53. Koumantakis E, Matalliotakis I, Neonaki M et al. Soluble serum IL-2 receptor, IL-6 and IL-1 α in patients with endometriosis and controls. *Arch Gynecol Obstet*. 1994 ; 225 : 107-112.
54. Hsu C, Lin Y, Wang S et al. Immunomodulation in women with endometriosis receiving GnRH agonist. *Obstet Gynecol*. 1997 ; 89 : 993-998.
55. Antonio MD, Martelli F, Peano S et al. Ability of recombinant human TNF binding protein-1 to inhibit the development of experimentally-induced endometriosis in rats. *Reproductive Immunology*. 2000 ; 48 : 81-98.
56. Rier SE, Zarmakoupis PN, Hu X et al. Dysregulation of IL-6 responses in ectopic endometrial stromal cells : correlation with decreased soluble receptor levels in peritoneal fluid of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 ; 80 : 1431-1437.
57. Lebovic DI, Muller MD, Taylor RN. Immunobiology of Endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2001 ; 75(1) : 1-10.
58. 이경석, 강정배, 김홍배 등. 자궁내막증 환자에서 복강내의 IL-6와 IL-10의 변화양상에 관한 연구. *대한산부학회지*. 1999 ; 42(11) : 2558-2563.
59. Punnonen J, Teisala K, Ranta H et al. Increased levels of IL-6 and IL-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 ; 174 : 1522-1526.