

원저

중성어혈약침이 자궁내막증 白鼠에 미치는 영향

육상숙* · 임은미* · 권기록**

* : 경원대학교 한의과대학 부인과학교실

** : 상지대학교 한의과대학 침구학교실

Effects of Ouhyul Herbal Acupuncture on Experimentally Induced Endometriosis in Rats

Sang-Suk Yuk* · 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 : Endometriosis is characterized by the ectopic growth of uterine tissue in various extrauterine locations. This study examined the macroscopic, hormonal and immunological effects of Ouhyul Herbal Acupuncture(OHA) therapy on rats with experimentally 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 group and control group. The experimental group was treated with OHA on Kwanwon(CV4) three times per week and the control group was administrated normal saline every day. After 6 weeks, the size of the ectopic uterine tissue was estimated and the serum progesterone, estradiol and cytokines(TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10) concentrations were analyzed.

Results : The size of the ectopic uterine tissue in the experimental group was slightly smaller than that in the control group. The estradiol, IL-4 and IL-6 concentrations were significantly lower and the IL-10 concentration was significantly higher in the serum of the experimental group than in the control group. There was no significant difference in the concentrations of the other cytokines.

Conclusion : These results suggest that OHA might be an effective method for treating dometriosis.

Key words : Ouhyul Herbal Acupuncture(OHA), endometriosis, progesterone, estradiol, cytokine.

I. 緒 論

자궁내막증(endometriosis)은 자궁내막조직의 선과 기질이 자궁외 부위에 위치하는 것으로 정의되며, 가장 빈발하는 부위는 골반장기와 복막이다. 자궁내막증의

양상은 정상 골반강 내에 위치하는 몇 개의 작은 병소로부터 난관-난소의 해부학적 구조를 변형시키는 큰 자궁내막종이나 장, 방광, 요관을 침범하는 광범위한 유착에 이르기까지 매우 다양한 형태로 나타날 수 있다¹⁾. 자궁내막증은 일상생활에 불편을 주는 월경통, 성교불쾌증, 골반 통증, 불임, 월경불순, 주기성 혈뇨, 직장출혈 등을 수반한다²⁾. 자궁내막증은 주로 가임여성에서 발견되며 진단기준에 따라 발생빈도에 상당한 차이가 있으며 미국의 경우 가임기여성의 약 7%에서 발생하는 것으로

* 교신저자 : 육상숙, 서울시 송파구 송파동 20-8번지
경원대부속 서울한방병원 부인과
(Tel : 02-425-3456 E-mail: happy6ss@hanmail.net)

추정되며 만성골반통을 호소하는 여성의 80-90%에서 자궁내막증으로 진단되는 것으로 보아 자궁내막증의 유병율에는 상당한 차이가 있는 것으로 알려져 있다³⁾.

韓醫學 文獻에서는 자궁내막증과 일치되는 病名을 찾을 수 없으나 이 질환에서 나타나는 특징적인 증상들로 미루어 보아 痛經, 少腹痛, 崩漏, 求嗣, 經行吐衄, 經行血咳 등의 範疇에 속하는 것으로 인식할 수 있다. 또한 離經之血인 瘀血을 자궁내막증의 주요 病機로 보고 있으며 氣虛, 血寒, 血熱, 氣滯, 外傷, 出血 등은 瘀血을 형성할 수 있는 대표적인 요인으로 보고 특히 疼痛과 관련한 자궁내막증은 寒凝血瘀, 氣滯血瘀, 氣虛血瘀, 熱鬱血瘀 등으로 辨證施治한다^{4,5)}.

이에 근거하여 근래 김⁶⁾, 엄⁸⁾ 등이 자궁내막증을 瘀血로 인식하여 임상에서 韓藥으로 유의한 효과를 거둔 예가 있으나, 藥鍼으로 치료한 예는 없었기에 저자는 瘀血藥鍼 중 溫性瘀血藥에 梔子, 赤芍藥, 丹參 등의 寒涼한 藥物을 배합하여 주로 瘀血性 疾患을 치료하는 中性瘀血藥鍼이 자궁내막증의 치료에 효과가 있을 것으로 보고 외과적 방법으로 자궁내막증을 誘發시킨 白鼠의 關元穴 部位에 瘀血藥鍼을 施術한 후 자궁내막조직의 조직학적, 육안적 소견과 혈중 progesterone 및 estradiol의 함량, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin(IL)-2, -4, -6, -10의 혈중 함량을 관찰하여 유의한 결론을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 실험동물 및 약재

1) 실험동물

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

2) 중성어혈약침의 조제

瘀血藥鍼(Ouhyul Herbal Acupuncture(OHA))⁹⁾은 大韓藥鍼學會의 中性瘀血藥鍼을 사용하였고 그 처방의 내용(1첩기준)은 Table 1.과 같으며, 4첩 분량 256g을 세척단계

를 거쳐 증류수 1250 ml와 배합하여 전탕기(panasonic M8GA18M, Panasonic Japan)에 2시간 전탕한 후 찌꺼기는 따로 분리하고, 전탕액을 무균실에 있는 증류추출기(pure JP 900, Human corporation, 한국)에 넣고 전탕하여 1000 ml의 약침액을 얻었다. 얻어진 약침액을 냉각과정을 거쳐 0.45 μ m, 0.2 μ m 여과지(waterman co. Ltd)로 2회 여과한 후 멸균된 용기에 일정 용량 주입하였고, 밀봉하여 멸균기(DBE33B, 신진엔지니어링, 한국)에 다시 고압멸균과정을 거친 후 시료를 준비하였다(Fig. 1).

Table 1. Prescription of OHA

한약명	생약명	용량(g)
梔子	Gardeniae Fructus	19.00
玄胡索	Corydalis Tuber	8.00
乳香	Olibanum	8.00
沒藥	Myrrha	8.00
桃仁	Persicae Semen	5.75
赤芍藥	Paeoniae Radix Rubra	5.75
丹參	Salviae Miltiorrhizae Radix	5.75
蘇木	Sappan Lignum	3.75
Total		64.00

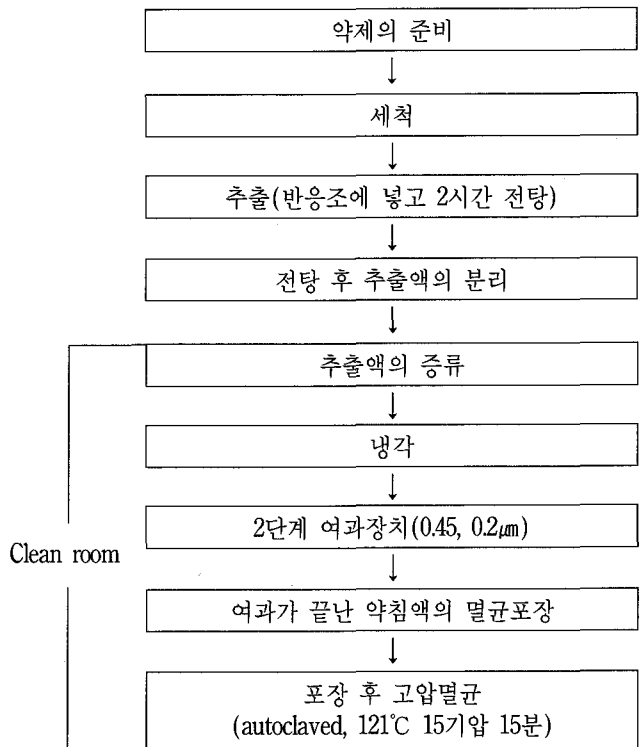


Fig. 1 Manufacturing process of OHA

2. 실험방법

1) 자궁내막증의 유도

Vernon과 Wilson¹⁰⁾의 방법으로 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°C 생리식염수에서 절취한 자궁각 조각을 약 2mm×2mm의 조직편으로 잘라서 소장(小腸)에 인접한 장간막에 자가 조직을 이식하였다. 복벽은 이식 후 봉합하였으며, 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 주성분을 제거하기 위하여 흐르는 물에 12시간 동안 씻었다. 이 후 70%부터 10% 간격으로 100%까지 1시간씩 alcohol 농도를 증가시키면서 dehydration시킨 후 xylene과 chloroform을 사용하여 clearing 시켰다.

이후 paraffin을 처리하여 embedding center의 warming

chamber에서 60°C로 2시간 동안 방치하여 침투시키고 조직을 잘라 균등하게 냉각 후 냉동실에 보관하였다. 이를 4-5 μ m 두께로 자른 후, 박절된 조직을 붓으로 떼어내어 50% alcohol에 띄워 floating bath로 옮겨서 잘된 절편을 albumin이 얇게 발라진 slide 위에 접착하여 labelling하였다. 완전히 물방울을 제거한 뒤 60°C의 부란기에 2-3시간 방치하여 조직을 고착시켜 현미경으로 관찰하였다. 염색법은 mercuric oxide를 산화제로 사용하여 hematoxylin을 숙성시키는 Harris Hematoxylin - Eosin stain(H-E stain)을 사용하였다.

3) 약침의 시술방법

대조군과 瘀血藥鍼 시술군을 각각 8마리로 나누어 대조군은 매일 1회 1ml/200g씩 생리식염수를 경구투여하였으며 실험군은 약침 시술 전에 미리 흰쥐의 복부에 있는 털을 제거한 후 骨度法에 준하여 關元穴(CV4) 部位를 取한 후 瘀血藥鍼을 주 3회 동일한 시간대에 30gauge 1ml insulin syringe(Becton Dickinson, U.S.A.)로 0.1ml씩 총 6주간 시술하였다.

4) 자궁내막 이식조직의 육안적 검사

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

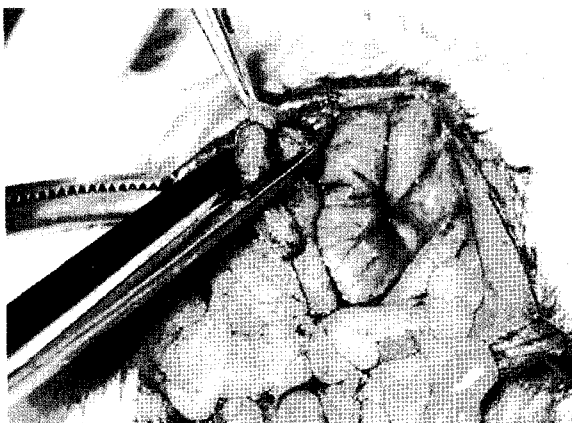


Fig. 2 Fragment of right uterine horn was incised after binding both side.

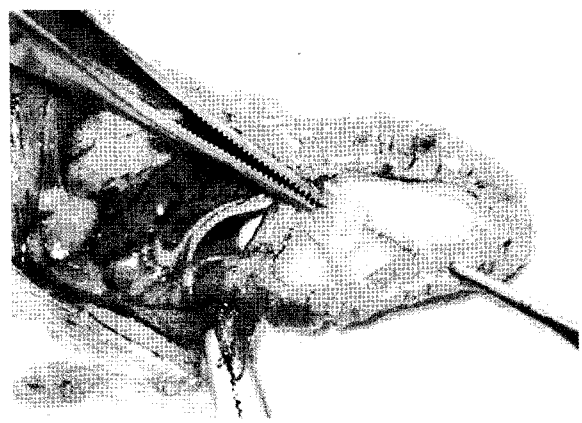


Fig. 3 Collected uterine tissue was implanted at the serosal wall of small intestine.

5) 혈중 progesterone 및 estradiol 함량 측정

혈중 progesterone 및 estradiol 함량은 방사면역측정 Kit(adaltis, S · T · A, inc., Italia)로 측정하였다. progesterone 및 estradiol에 대한 각각의 항체가 coating되어 있는 튜브에 0.1ml의 혈청과 0.9ml의 ¹²⁵I로 표시된 progesterone 및 estradiol 용액을 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 cytokine 함량 측정

TNF- α 및 IL-2, IL-4, IL-6, IL-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(ver 6.0)를 이용하여 student's

t-test에 의하여 p<0.05 수준에서 유의성을 검정하였다.

III. 結果

1. 자궁내막 이식조직의 조직학적 검사소견

정상자궁과 자궁내막 이식조직을 관찰한 결과 조직이 괴사되지 않고, 혈관분포가 이루어져 있으며, 정상자궁조직과 비교하여 일치하는 조직학적 소견을 보여 성공적으로 실험이 수행되었음을 알 수 있었다(Fig. 4, 5).

2. 자궁내막 이식조직의 육안적 검사소견

대조군과 실험군의 자궁내막 이식조직을 육안적으로 관찰한 소견으로 이식조직의 부위가 외견상 크기가 다소 감소하였으나 대조군에 비하여 큰 차이를 나타내지 않음을 알 수 있었다. 이로 볼 때 瘀血藥鍼이 자궁내막 조직의 증식 억제효능이 크지 않음을 추정할 수 있다 (Fig. 6, 7).

3. 혈중 progesterone의 함량변화

혈중 progesterone 함량은 대조군이 15.31±2.96 ng/ml를 나타내었고, 실험군이 14.39±1.06 ng/ml를 나타내어 두 군 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 8).

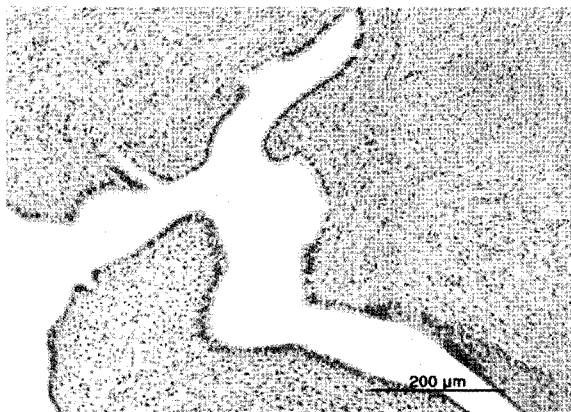


Fig. 4 Histological Observation of Normal Uterine Tissue by H-E stain

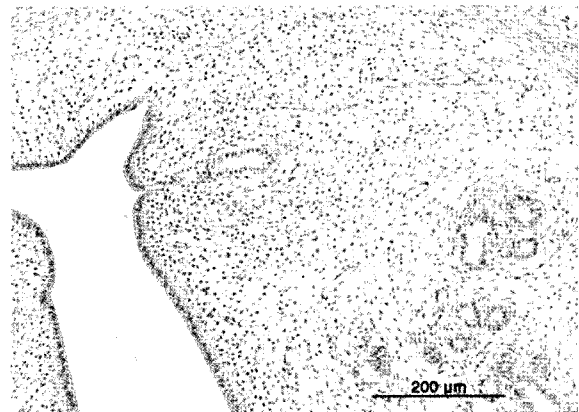


Fig. 5 Histological Observation of Uterine Tissue in surgically induced Endometriosis by H-E stain



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

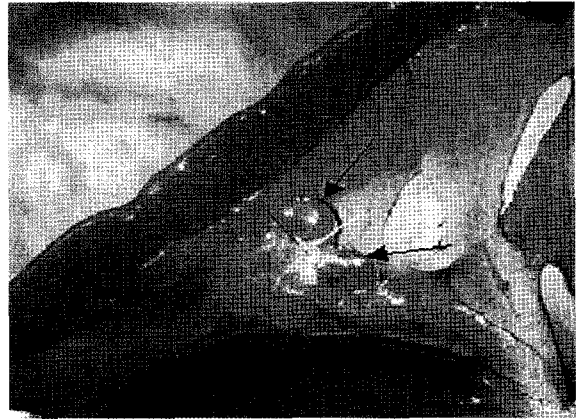


Fig. 7 Transplanted Uterine Tissue of Experimental group
The size of implanted uterine tissues of small intestine was slightly smaller than that in the control group.

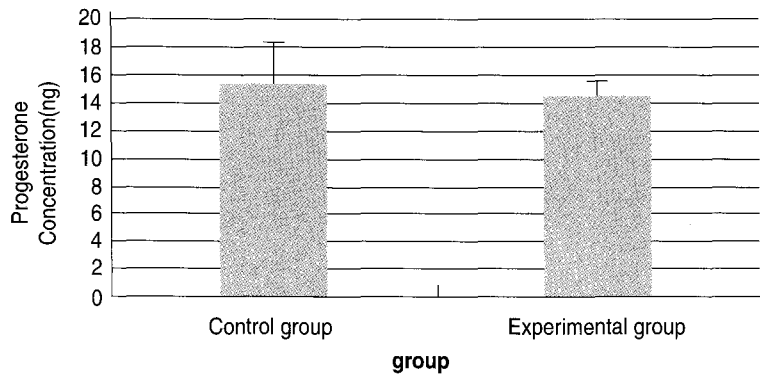


Fig. 8 Effect of OHA on the Concentration of Serum Progesterone in surgically induced Endometriosis Rats
Control group: induced endometriosis and administered normal saline.
Experimental group: induced endometriosis and treated with OHA injection.

4. 혈중 estradiol의 함량변화

혈중 estradiol 함량은 대조군이 53.01 ± 5.77 pg/ml를 나타내었고, 실험군이 25.84 ± 4.89 pg/ml를 나타내어 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 9).

5. cytokine의 함량변화

1) 혈중 TNF- α 의 함량변화

혈중 TNF- α 함량은 대조군이 22.56 ± 4.28 pg/ml를 나타내었고, 실험군이 17.65 ± 1.57 pg/ml를 나타내어 대조군에 비하여 감소하였으나 통계학적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 10).

를 나타내지 않았다(Fig. 10).

2) 혈중 IL-2의 함량변화

혈중 IL-2 함량은 대조군이 46.18 ± 7.24 pg/ml를 나타내었고, 실험군이 45.61 ± 15.83 pg/ml를 나타내어 두 군간에 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 11).

3) 혈중 IL-4의 함량변화

혈중 IL-4 함량은 대조군이 35.34 ± 7.37 pg/ml를 나타내었고, 실험군이 23.03 ± 2.65 pg/ml를 나타내어 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 12).

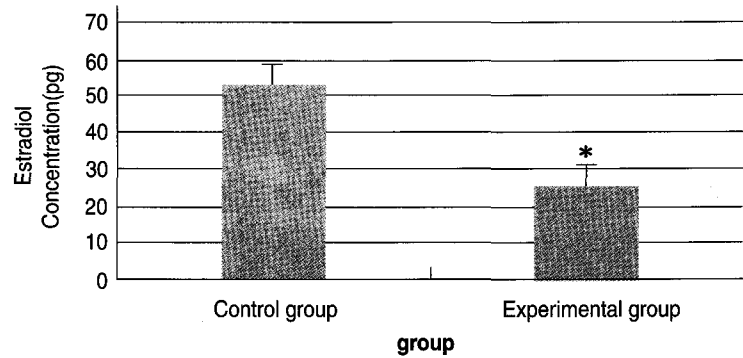


Fig. 9 Effect of OHA on the Concentration of Serum Estradiol concentration in surgically induced Endometriosis Rats
Control group: induced endometriosis and administered normal saline.
Experimental group: induced endometriosis and treated with OHA injection.

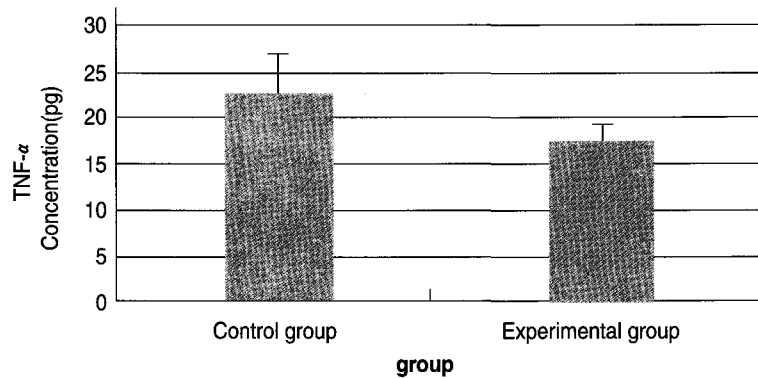


Fig. 10 Effect of OHA on the Concentration of Serum TNF- α in surgically induced Endometriosis Rats
Control group: induced endometriosis and administered normal saline.
Experimental group: induced endometriosis and treated with OHA injection.

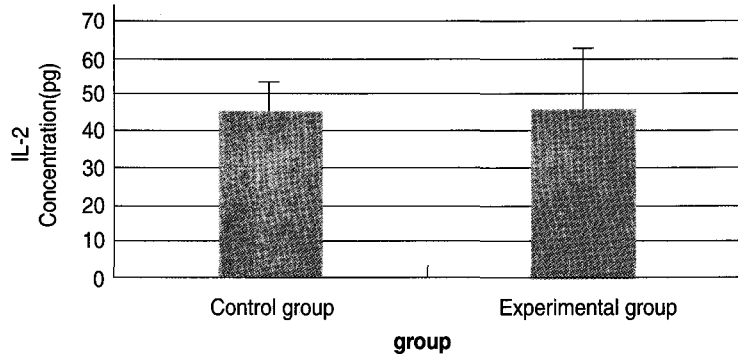


Fig. 11 Effect of OHA on the Concentration of Serum IL-2 in surgically induced Endometriosis Rats
Control group: induced endometriosis and administered normal saline.
Experimental group: induced endometriosis and treated with OHA injection.

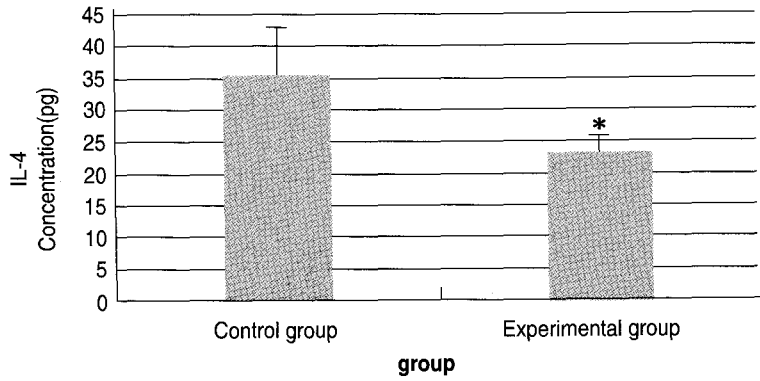


Fig. 12 Effect of OHA on the Concentration of Serum IL-4 in surgically induced Endometriosis Rats.
 Control group: induced endometriosis and administered normal saline.
 Experimental group: induced endometriosis and treated with OHA injection.
 * : Statistically significant difference compared with the control group(*; $p < 0.05$).

4) 혈중 IL-6의 함량 변화

IV. 考 察

혈중 IL-6 함량은 대조군이 44.14 ± 8.28 pg/ml를 나타내었고, 실험군이 28.58 ± 9.50 pg/ml를 나타내어 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 13).

자궁내막증은 1921년 Sampson¹⁰⁾에 의해 임상적 및 병리학적으로 그 실체가 처음 기술된 질병으로 자궁내막조직이 자궁의 부위에 존재하는 것을 의미하며 신체의 어느 부위에서나 발생하지만 주로 난소, 자궁인대, 질직장 중격, 골반복막, 충수돌기, 경관 등에 주로 잘 생긴다. 그 양상은 정상 골반강 내에 위치하는 몇 개의 작은 병소로부터 난관-난소의 해부학적 구조를 변형시키는 큰 자궁내막종이나 장, 방광, 요관을 침범하는 광범위한 유착에 이르기까지 매우 다양한 형태로 나타날 수 있다^{1,5)}.

5) 혈중 IL-10의 함량 변화

혈중 IL-10 함량은 대조군이 17.29 ± 8.01 pg/ml를 나타내었고, 실험군이 29.25 ± 5.72 pg/ml를 나타내어 유의한 증가를 나타내었다(Fig. 14).

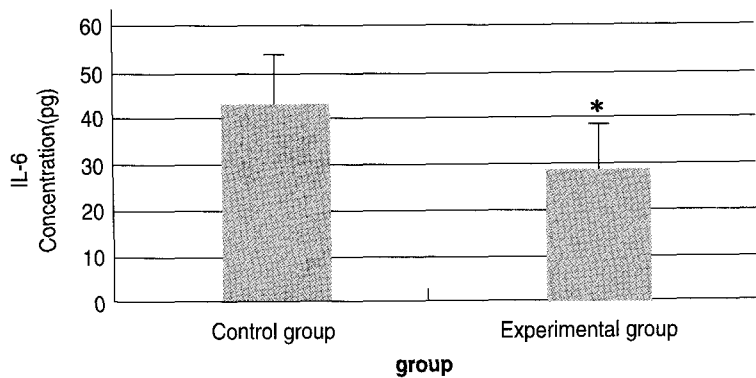


Fig. 13 Effect of OHA on the Concentration of Serum IL-6 in surgically induced Endometriosis Rats
 Control group: induced endometriosis and administered normal saline.
 Experimental group: induced endometriosis and treated with OHA injection.
 * : Statistically significant difference compared with the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

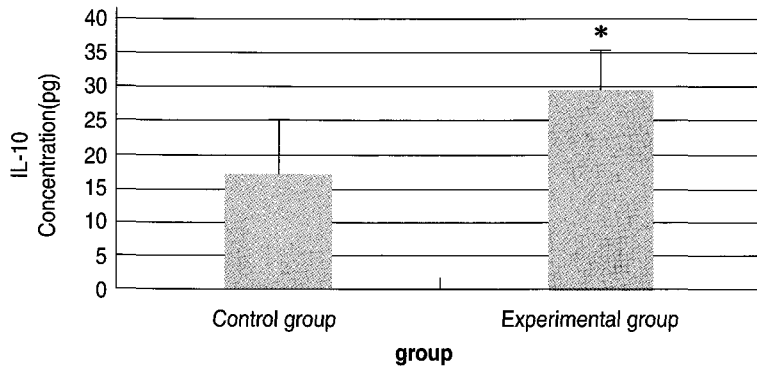


Fig. 14 Effect of OHA on the Concentration of Serum IL-10 in surgically induced Endometriosis Rats
 Control group: induced endometriosis and administered normal saline.
 Experimental group: induced endometriosis and treated with OHA injection.
 * : Statistically significant difference compared with the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

자궁내막증은 주로 가임기 여성에서 발견되며 30-45세 사이에 가장 빈발한다. 그러나 발생빈도는 진단기준 및 방법에 따라 상당한 차이가 있으며 미국의 경우 가임기여성의 약 7%에서 발생하는 것으로 추정되고 만성 골반통이나 불임을 호소하는 여성의 20%에서 90%에 이르는 높은 유병율을 나타낸다.³⁾

자궁내막증을 대표하는 특징적인 임상증상과 징후는 침범된 정도 및 부위에 따라 매우 다양하며 무증상인 경우도 50%에서 있으나, 주요 증상으로 월경곤란증이 60-80%, 골반통이 30-50%, 불임이 30-40%, 성교불쾌증이 25-40%, 월경불순이 10-20%를 차지하며 주기적 혈뇨, 배뇨장애 및 직장출혈 등은 2% 미만이다.⁴⁾

동통의 경우 자궁내막증이 통증을 유발하는 기전은 확실하지 않으며 병변의 정도와 통증의 강도도 비례하지 않는다. 월경통은 월경기간이 진행되어도 심화되거나 완화되지 않는 특징이 있으며 골반통은 하복부의 양측으로 있는 경우가 흔하고 통증은 찌르거나 칼로 도려내는 듯한 날카로운 통증으로 자각되는 경우가 많다. 즉 전형적인 어혈성 양상의 통증을 나타내게 된다. 성교통은 대개 심부에서 느껴지며 유착된 골반조직의 긴장, 이환된 난소나 자궁 골반 인대에 대한 압박 등에 의하여 온다.

또한 자궁내막증은 난소를 침범하여 유착을 일으킴으로써 난관의 운동성 및 난자의 흡입에 장애를 가져와 불임을 일으킬 수 있으나, 경미한 자궁내막증의 경우에는 불임과 관계가 있는가는 의문스러운 점도 있다.^{12, 13)}

자궁내막증의 병인론에는 자궁내막 이식설(Endometrial implantation theory), 체강상피화생설(Coelomic epithelium metaplasia theory), 혈행 및 림프성 전이설(Lymphatic or Hematogenous dissemination theory) 등 여러 이론들이 제시되었지만 모든 경우를 설명할 수 있는 완벽한 이론은 없다⁴⁾. 그러나 월경혈의 역류와 이로 인한 내막조직의 파종이 골반 자궁내막증 발생의 주요 원인임은 명백하다. 역류성 월경은 소통된 난관을 가진 여성에서는 일반적으로 발생하는 사실이며 월경의 역류로 인해서 골반강내로 자궁내막조직이 전파된다 하더라도 모든 경우에서 자궁내막증을 일으키지는 않는다. 이것은 아마도 여성개개인마다 자궁내막증에 대한 감수성에 영향을 미치는 유전적 또는 면역학적 요인이 존재하기 때문으로 생각된다^{5, 14)}.

자궁내막증의 진단은 문진이나 신체검사만으로는 확진되지 않으며 복강경 검사를 통한 병변의 확인이 필요하고 혈중 CA-125 농도 또는 초음파와 MRI 등이 진단에 도움이 될 수 있다⁵⁾. 이 질환의 치료로는 크게 통증의 감소와 불임치료로 나눌 수 있으며 자궁내막증의 악화를 방지하고 통증을 조절하기 위하여 난소기능을 억제하는 약물치료를 하거나 직접 자궁내막조직 및 유착을 제거하는 수술적 치료를 하게 된다.¹⁵⁾

한편 韓醫學 文獻에서는 자궁내막증과 일치되는 病名을 찾을 수 없으나 이 질환에서 나타나는 특징적인 症狀들로 미루어보아 痛經, 少腹痛, 崩漏, 求嗣, 經行吐衄, 經行血咳 등의 범주에 속하는 것으로 인식할 수 있다^{4, 5)}. 또한 韓醫學에서는 離經之血인 瘀血을 자궁내

막증의 主要 病機로 보고 있으며 특히 疼痛과 관련한 자궁내막증은 寒凝血瘀, 氣滯血瘀, 氣虛血瘀, 熱鬱血瘀 등으로 辨證施治한다^{4,5)}.

張¹⁵⁾은 血癥은 瘀血이 流滯하여 형성된 것으로 여성에만 있는 질환이며, 이 질환을 유발하는 病因은 여러 가지가 있지만 결국은 血行이 있을 때 일부 혈액이 완전히 빠져나가지 못하고 거슬러 올라감으로서 이것이 날로 쌓여서 癥을 형성하게 된다고 보았다. 이는 자궁내막증의 Sampson 학설과 유사점이 매우 높은 것으로 생각된다.

瘀血이 생기는 原因으로 《黃帝內經 素問·靈樞》^{6, 17)}, 《沈氏尊生書》⁸⁾, 《醫林改錯》⁹⁾ 등에서는 氣虛, 血寒, 血熱, 氣滯, 外傷, 出血 등의 病因들이 瘀血을 유발하는 것으로 보고 있다. 따라서 이와 같은 瘀血 形成 病因들은 자궁내막증의 病因으로도 작용할 수 있을 것으로 보인다⁴⁾.

이와 같이 자궁내막증의 主要 病機가 瘀血로 辨證되므로 基本治法은 活血祛瘀法을 위주로 한다. 자궁내막증에 대해서는 血府逐瘀湯^{5, 20)}, 內膜1號丸²¹⁾, 蟠蔥散⁷⁾, 桂朴湯²⁾, 桂枝茯苓丸²²⁾ 등의 活血祛瘀處方 活用과 韓藥內服 및 灌腸治療并^{8, 23)}, 水鍼治療²⁴⁾ 등 다양한 研究報告들이 이루어지고 있다. 이들 연구는 대부분 活血祛瘀하는 方劑를 직접 內服하여 자궁내막증에 대한 효과를 살펴보는 研究들이 主流을 이루고 있는데 반해 鍼의 효과와 藥物의 효과를 결합한 藥鍼을 이용하여 자궁내막증을 治療하는 研究는 국내에서 연구된 바 없다.

藥鍼療法은 經絡學說의 原理에 근거하여 각종 약물을 일정한 방법으로 제조하여 有關한 穴位, 壓痛點 혹은 體表의 觸診으로 얻어진 陽性 反應點에 注入하여 刺鍼과 藥物作用을 통하여 질병을 치료하는 新鍼療法 중 하나로 약효가 신속하고 치료용량이 적으며 약물이 위장관에서 파괴되는 것을 방지하고, 內服하기 힘든 환자에게 사용할 수 있다는 장점 등이 있으며 국소부위 자극, 전신작용의 발현 등의 단점도 있다²⁵⁾. 본 실험에 사용된 中性瘀血藥鍼은 梔子 5錢, 玄胡索, 乳香, 沒藥 各 2錢, 桃仁, 赤芍藥, 丹參 各 1.5錢, 蘇木 1錢으로 구성되어 있으며²⁶⁾, 梔子は 清熱瀉火涼血, 玄胡索은 活血散瘀, 理氣止痛, 乳香은 活血止痛, 消腫生肌, 沒藥은 散血祛瘀, 消腫定痛, 桃仁은 活血祛瘀, 潤腸通便, 赤芍藥은 清熱涼血, 散瘀止痛, 丹參은 活血祛瘀, 涼血消腫, 蘇木은 行血散瘀, 消腫止痛하는 효능이 있어²⁷⁾ 中性瘀血藥鍼은 活血祛瘀止痛 作用에 解熱, 消炎作用이 強化된 瘀血治療處方⁹⁾ 으

로 이 藥鍼에 관한 국내의 기존 연구를 살펴보면 腰痛²⁸⁾, 肩臂痛²⁹⁾ 등의 痛症疾患에 주로 응용되어 왔다. 따라서 瘀血藥鍼이 자궁내막증 病所에서 이와 같은 작용으로 病所의 擴散을 억제하는 효과가 있을 것으로 기대하였다.

瘀血藥鍼은 關元穴 部位에 주 3회씩 총 6주간 施術하였는데, 關元穴은 培腎固本, 補益元氣, 回陽固脫, 溫調血, 實精宮, 祛寒濕陰冷하는 穴性을 가지고 있으므로 少腹痛과 月經不調, 帶下, 積聚, 經閉, 不妊 등의 子宮病을 치료한다^{30, 31)}.

이에 저자는 외과적 방법으로 자궁내막증을 유발한 白鼠의 關元穴 부위에 瘀血藥鍼을 시술한 후 이소성 자궁내막조직의 조직학적, 육안적 소견과 혈중 progesterone 및 estradiol의 함량, TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10의 혈중 함량을 관찰하였다.

白鼠의 자궁내막조직을 소장에 인접한 장간막에 이식한 후 4주 뒤에 조직학적으로 검사한 결과, 조직이 괴사되지 않고 혈관분포가 이루어져 있으며 정상 자궁내막조직과 비교하여 일치되는 조직학적 소견을 보여 성공적으로 자궁내막증이 유발되었음을 확인하였다. 이렇게 자궁내막증이 유발된 白鼠를 실험군과 대조군으로 각각 나누어 실험군은 瘀血藥鍼을 주 3회 0.1ml씩 關元穴 부위에 시술하였으며 대조군은 매일 생리식염수만을 투여하였다. 6주 후 자궁내막 조직편을 관찰한 결과 외견상으로 자궁내막조직의 크기가 다소 감소하였으나 큰 차이를 나타내지는 않았으므로 이것으로 볼 때 瘀血藥鍼의 자궁내막에 대한 직접적인 증식억제 효과가 크지 않음을 알 수 있었다.

이러한 결과는 여러 가지 측면에서 해석될 수 있다고 보며, 먼저 치료기간 및 치료용량이 다소 부족하여 瘀血藥鍼의 뚜렷한 효과를 기대하기 힘들다는 것이며, 둘째는 자궁내막증을 단순히 瘀血의 病機만으로 생각할 수는 없다는 것이다. 따라서 향후 연구에서는 瘀血藥鍼의 용량 및 치료기간을 다양화하여 그 효과를 검증하는 연구와 자궁내막증의 病機에 대해 다각적 접근을 하는 추가연구가 필요하리라 사료된다.

호르몬검사에서는 자궁내막의 유사분열을 일으키고 성장을 촉진시키는 estradiol과, estrogen 수용체를 감소시키거나, estradiol을 estrone으로 변화시키는 효소를 유도함으로써 estrogen의존성의 증식과 염증을 억제하는 것으로 알려진 progesterone^{32, 34)}이 이 실험에서 어떻게 변화하는지를 알아보았는데, 혈중 progesterone 함량은 실

협근과 대조군 간의 유의한 차이가 없었으며, estradiol 함량은 실험군이 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 비록 progesterone은 큰 변화가 없었으나 자궁내막의 증식을 주도하는 estradiol이 유의하게 감소함으로 인해 瘀血藥鍼이 자궁내막조직의 증식을 억제시키는 것으로 추정할 수 있다.

자궁내막증의 원인설 중 면역학적 원인을 언급한 것과 관련하여, 최근 보고에 의하면 자궁내막증이 발생된 환자의 혈액이나 복강액내의 세포-매개성 및 체액성 면역반응의 변화가 자궁내막증의 생성과 유지, 증상발현에 영향을 준다고 하였다³⁹. 세포-매개성 면역변화는 대식세포, T-조력세포와 자연살해세포의 수적 증가와 활동성 증가, 이들 세포에서 분비되는 각종 성장촉진인자와 혈액과 복강액에 있는 여러 세포(대식세포, 단핵구, 임파구 등)에서 분비되는 여러 물질들, 특히 cytokine(TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10)이 있고, 체액성 면역변화로는 각종 자가항체의 발현이 있으며, 이와 같은 면역계의 여러 인자와 자궁내막증과의 연관관계에 대한 연구가 국내외에서 다양하게 이루어지고 있다^{36,37}.

Harada 등³⁸은 자궁내막증 환자의 복강액내 IL-6과 TNF- α 함량이, Ho 등³⁹은 IL-2, IL-6과 TNF- α 함량이 유의하게 증가함을 보고하였으며, Hsu 등⁴⁰은 IL-4의 함량이 증가하였고, IL-2, IL-10은 유의한 차이가 없음을 보고하였다.

국내연구에서는 강 등³⁹이 자궁내막증 환자의 복강액내 IL-6, TNF- α 의 함량이 유의하게 증가됨을 보고하였고, 김 등⁴⁰은 TNF- α 함량이 유의한 차이가 없음을 보고하여 연구간 다소 차이를 보였다.

본 실험에서 TNF- α 와 IL-2 함량은 실험군과 대조군 간의 유의한 차이가 없었고, IL-4와 IL-6은 실험군이 대조군에 비해 유의하게 감소하였으며, IL-10은 실험군이 대조군에 비해 유의하게 증가하였으므로 cytokine 중 IL-4, IL-6, IL-10은 자궁내막증과 연관관계가 있음을 알 수 있었다. 그러나 본 연구와 기존 연구들을 종합해보면 연구결과가 cytokine 사이에 다소 차이가 있으며 이러한 차이는 자궁내막증의 진행정도나 치료기간 등에 의한 것일 수 있으므로 각각의 cytokine 변화에 대한 더욱 세부적이며 심층적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이상의 결과로 볼 때 본 실험에서는 이소성 자궁내막조직에 대한 瘀血藥鍼의 시술이 자궁내막조직의 증식을 다소 감소시키는 하였으나 증식억제효과가 크지

않음을 알 수 있었고, 호르몬 및 면역학적 인자인 progesterone, estradiol 및 cytokine의 변화를 살펴본 결과 estradiol, IL-4, IL-6은 유의한 감소를, IL-10은 유의한 증가를 보였으므로 瘀血藥鍼이 자궁내막증에 다소의 유의한 효과가 있는 것으로 사려된다.

V. 結 論

瘀血藥鍼이 자궁내막증 白鼠에 미치는 영향을 알아보기 위하여 이소성 자궁내막증을 유발시킨 후 6주간 關元穴 부위에 瘀血藥鍼을 시술한 후 progesterone, estradiol과 TNF- α , IL-2, -4, -6, -10 등의 cytokine의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 육안적인 소견상 실험군의 이식된 자궁내막조직 크기는 다소 감소하였다.
2. 혈중 progesterone 함량은 유의한 차이가 없었으며, 혈중 estradiol 함량은 실험군이 대조군에 비해 유의하게 감소하였다.
3. 혈중 TNF- α 와 IL-2 함량은 통계적인 유의한 차이가 없었다.
4. 혈중 IL-4와 IL-6 함량은 실험군이 대조군에 비해 유의하게 감소하였다.
5. 혈중 IL-10 함량은 실험군이 대조군에 비해 유의하게 증가하였다.

이상의 실험결과로 보아 瘀血藥鍼은 이소성 자궁내막조직의 크기를 다소 감소시키며, 호르몬 및 cytokine 함량에 유의한 차이를 보였으므로 이소성 자궁내막조직의 증식을 다소 억제하는 효과가 있을 것으로 사려된다.

参 考 文 献

1. 대한산부인과학회 교과서편찬위원회. 부인과학. 도서출판 칼빈서적. 1997 ; 566-597.

2. Arya P, Shaw R. Endometriosis : Current thinking. *Current Obstetrics&Gynaecology*. 2005 ; 15 : 191-198.
3. 임용택. 자궁내막증 처치의 최신지견. *대한산부회지*. 2005 ; 48(3) : 533-544.
4. 한의부인과학 편찬위원회. *韓醫婦人科學(上)*. 도서출판 정담. 2001 ; 186-188.
5. 김동일, 이동규, 이태균. 자궁내막증의 韓醫學 治療에 관한 研究. *대한한방부인과학회지*. 2002 ; 15(2) : 126-143.
6. 김동일, 이태균. 자궁내막증 및 慢性持續性 肝炎과 併發한 原發性 不妊症 1例에 대한 治驗報告. *대한한학회지*. 1998 ; 19(1) : 100-108.
7. 김동일, 이태균. 子宮內膜腫 患者 2例에 대한 臨床的 考察. *대한한학회지*. 1997 ; 18(2) : 58-72.
8. 엄은석, 임은미. 續發性 月經痛을 韓藥內服 및 藥物保留灌腸法으로 治療한 治驗 2例. *대한한방부인과학회지*. 1999 ; 12(1) : 1-11.
9. 大韓藥鍼學會. 藥鍼療法 施術指針書. 大韓藥鍼學會. 2000 ; 161-162.
10. Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil Steril*. 1981 ; 44 : 684-694.
11. Sampson JA. Perforating Hemorrhagic cysts of the ovary. *Arch. Surg*. 1921 ; 3 : 743.
12. Haney AF. Endometriosis-associated infertility. *Buller's Clin Obstet Gynaecol*. 1993 ; 7 : 791.
13. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *the Lancet*. 2004 ; 364 : 1789-1799.
14. 최유덕. 새임상 부인과학. 도서출판 고려의학. 2001 ; 189-208.
15. 張介賓. 國譯 景岳全書. 일중사. 1992 ; 119-121.
16. 楊維傑 編. 黃帝內經靈樞譯解. 일중사. 1991 ; 104-146, 410-411, 468-475.
17. 楊維傑 編. 黃帝內經素問譯解. 일중사. 1991 ; 455-468.
18. 沈金鰲. 沈氏尊生書. 自由出版社. 1988 ; 334-347.
19. 王勳臣. 醫林改錯. 일중사. 1992 ; 65.
20. 오규석, 홍영옥, 이태균. 血府逐瘀湯이 자궁내막증 白鼠에 미치는 影響. *대한한학회지*. 1997 ; 10(8) : 273-282.
21. 권은정, 배한익, 이태균. 內膜1號丸의 자궁내막증 白鼠의 治療效果에 대한 研究. *동국논집*. 1996 ; 15 : 325-342.
22. 錢靜. 桂枝茯苓丸加味治療子宮內膜異位症的臨床研究. *楊洲大學醫學院*. 1999 ; 170.
23. 陶濤. 中藥口服與灌腸治療子宮內膜異位症的療效對比觀察. *上海第二醫科大學附屬新華醫院*. 1999 ; 20(4) : 5.
24. 王慧敏. 水鍼結合藥餅灸治療子宮內膜異位症. *浙江中醫學院學報*. 1997 ; 21(6) : 39.
25. 大韓藥鍼學會編譯. 藥針劑製와 臨床應用(I). 大韓藥鍼學會. 1997 ; 1-5.
26. 大韓藥鍼學會編著. 藥鍼療法總論. 大韓藥鍼學會. 1999 ; 284, 313.
27. 전국한의과대학 본초학교수 공편저. *本草學*. 영림사. 1994 ; 195-196, 410-414, 419-420, 423-424, 438-439, 578-580.
28. 이순호, 소용룡, 신경호 등. 瘀血藥鍼 並行施術이 腰痛에 미치는 영향. *대한한학회정보학회지*. 2003 ; 9(2) : 59-73.
29. 배한호, 박양춘. 中性瘀血藥鍼 並行治療가 腦卒中으로 유발된 肩臂痛患者의 기능 및 삶에 미치는 영향. *대한약침학회학술대회 논문집*. 2004 ; 7(1) : 77-86.
30. 이방원. 鍼灸精要. 일중사. 2002 ; 222-223.
31. 최용태 등. 鍼灸學(上). 집문당. 1994 ; 722-723.
32. 구병삼. 임상 부인과 내분비학. 도서출판 고려의학. 2001 ; 255-256, 445-460.
33. Bulun SE, Gurates B, Fang Z et al. Mechanisms excessive estrogen formation in endometriosis. *Journal of Reproductive Immunology*. 2002 ; 55 : 21-33.
34. 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. *Fertil Steril*. 2004 ; 82 : 673-678.
35. 강정배, 김현태, 김홍배 등. 자궁내막증환자 복강액의 세포-매개성 면역반응의 변화양상에 관한 연구. *대한산부회지* 1999 ; 42(9) : 1965-1971.
36. 이귀녕, 권오현. *임상병리파일*. 서울: 의학문화사. 2003 ; 658-659, 673-675, 717-729, 754-755.
37. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril*. 2001 ; 76(1) : 1-10.
38. Harada T, Yoshioka H, Yoshida S et al. Increased

- interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 ; 176(3) : 593-597.
39. Ho HN, Wu MY, Chao KH et al. Decrease in interferon gamma production and impairment of T-lymphocyte proliferation in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 ; 175(5) : 1236-1241
40. Hsu CC, Yang BC, Wu MH et al. Enhanced interleukin-4 expression in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 1997 ; 67 : 1059-1064.
41. 김호성, 이수미, 신희경 등. 자궁내막증의 존재유무에 따른 혈장과 복강액내의 TNF- α 농도: TNF- α 가 자궁내막증의 병인인가. *대한산부회지.* 2001 ; 44(9) : 1617-1620.