

八珍湯이 子宮內膜症을 유발한 흰쥐에 미치는 영향

*경원대학교 한의과대학 부인과학교실,

**상지대학교 한의과대학 침구학교실

이미정*, 임은미*, 권기록**

ABSTRACT

Effects of Paljin-tang on Surgically Induced Endometriosis in Rats

Mi-Jung 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

Purpose : This study examined effects of Paljin-tang on endometriosis.

Methods : Surgically induced endometriosis in rats were given an oral dose of Paljin-tang for 40 days. The size of the ectopic uterine implants at the serosal wall and the concentration of progesterone, estradiol, tumor necrosis factor(TNF)- α and interleukin(IL)-2, IL-4, IL-6, and IL-10 in the blood were examined and compared with the control group.

Results : The size of the ectopic uterine implants in the experimental group was much smaller than of that in the control group. The concentration of estradiol was significantly lower in the experimental group than in the control group. The TNF- α , IL-4, IL-6 levels was significantly lower in the experimental group than the control group and IL-10 level was higher in the experimental group than the control group. The progesterone, IL-2 levels were similar in the experimental and control groups.

Conclusion : These results indicate that Paljin-tang reduces the size of ectopic uterine implants at the serosal wall and inhibits the growth of ectopic uterine implants. This suggests that Paljin-tang is an effective treatment for endometriosis.

Key words : endometriosis, Paljin-tang, progesterone, estradiol, cytokine

I. 緒 論

八珍湯은 補氣藥인 四君子湯과 補血藥인 四物湯을 합한 대표적인 氣血雙補劑로 營衛를 調養하고 氣血을 滋養하는 기능이 있어, 正氣虛弱으로 인한 질환에 널리 응용되며 임상에서 病後虛弱과 각종 慢性病, 婦人의 月經不調, 胎產崩漏, 癰瘡久不收口 등 證이 氣血兩虛에 속할 경우에 加減하여 응용된다¹⁾.

자궁내막증은 자궁내막조직이 자궁강 이외의 부위에 존재하여 매 월경시에 정상 자궁내막조직과 동일하게 成長, 分泌, 出血하는 질환이다²⁾. 때론 심한 월경통을 유발하기도 하고 불임증과 관련되기도 한다¹⁾.

최근 들어 자궁내막증의 빈도가 증가되고 있어 활발한 연구가 진행되고 있으나, 아직 병인 및 진행기전에 대한 논란이 많고 치료법도 정립되어 있지는 않다.

자궁내막증의 발생기전으로 월경혈의 역류설과 전이설, 체강화생설 등이 유력하게 주장되고 있으나 아직 확실한 이론이 정립되지는 않았다²⁾. 그러나 대다수 여성에서 월경혈의 역류가 발견되지만, 이 여성 모두에서 자궁내막증이 발생하지 않는 이유를 면역학적인 기전으로 설명하기도 한다^{2,3)}.

한의학에서는 자궁내막증에 일치되는 병명을 찾을 수 없으나 주요 증상을 미루어 보면 “痛經”, “癥瘕”, “月經不調”, “經行吐衄”, “經行血咳”, “血癥” 범주에 속한다고 할 수 있다^{4,5)}.

특징적인 임상표현과 월경혈이 역류되어 생기는 병기로 미루어 瘀血病機로 진단할 수 있는데, 氣血虛弱으로 인해 血

行이 원활하지 못해 留滯되어서 瘀血이 생기는 경우도 많다. 특히 자궁내막증은 면역학적인 감시기능의 이상이 생기기 때문에 氣血이 虛하여 正氣가 弱해진 경우 氣血虛를 補強하고 면역활성 기능이 있는 方劑가 유효한 효과가 있을 것으로 생각되었다.

자궁내막증의 치료에 보고된 대부분의 처방이나 약물이 活血祛瘀하는 면^{6,7)}에 치우쳐 있고 補氣血虛는 측면의 보고된 바가 없기에 正氣를 복돋아 치료하는 八珍湯을 선택하였다.

자궁내막증은 estrogen 의존성 질환이므로 혈중 progesterone 및 estradiol의 함량도 변화²⁾를 나타나게 되고, 또한 혈중 cytokine⁸⁻¹³⁾의 변화가 생기게 되므로, 본 연구에서는 八珍湯의 복용이 자궁내막증에 어떠한 영향을 나타내는지 알아보기 위하여 외과적인 방법으로 흰쥐에 자궁내막증을 유발시킨 후 자궁내막조직의 조직학적 소견과 progesterone 및 estradiol, 그리고 tumor necrosis factor(TNF)- α , interleukin(IL)-2, IL-4, IL-6, IL-10의 함량을 관찰하여 유의한 결론을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 동물 및 약제

1) 실험동물

실험동물은 체중 200 \pm 20g인 Splague-Dawley계의 성숙한 암컷 흰쥐(대한바이오링크, 한국)를 실험실 환경에 2주간 적응시킨 후 膣塗抹檢査를 통해 4-5일의 규칙적인 발정기를 가지는 16마리를 선택하여 사용하였다.

2) 八珍湯의 조제

10첩 분량의 약물 480g에 증류수 4,800 ml를 가하여 2시간 동안 전탕하였다. 얻어진 전탕액 중 상층액을 취하여 총 480

ml로 농축하였다.

八珍湯¹⁴⁾의 처방구성은 다음과 같다. 단 1錢은 4g으로 환산하였다.

Table 1. Prescription of Paljin-tang

Composition	Drug's name	Dose(g)
人 蔘	Ginseng Radix	6.0
白 朮	Atractylodis Rhizoma alba	6.0
白茯苓	Hoelen alba	6.0
甘 草	Glycyrrhizae Radix	6.0
熟地黄	Rhemanniae Radix	6.0
白芍藥	Paeoniae Radix alba	6.0
川 芎	Cnidii Rhizoma	6.0
當 歸	Angelicae gigantis Radix	6.0
Total		48.0

2. 실험방법

1) 자궁내막증 유도

Vernon과 Wilson¹⁵⁾의 방법으로 자궁내막증을 유발시켰다. 먼저 정상적인 생식기능을 나타내는 건강한 암컷 흰쥐를 선택하여 복부의 털을 제거한 후, ether로 전신 마취를 시행하였다. 흰쥐의 복부를 절개하여 쥐의 오른쪽 자궁각을 찾은 후, 과다출혈을 막기 위하여 절개하고자 하는 부위의 양쪽을 수술실로 묶었다(Fig. 1). 이 후 조직을 절취하고(Fig. 2), 37℃ 생리식염수에서 절취한 자궁각 조각을 약 2×2mm의 조직편으로 잘라서 소장에 인접한 장간막에 자가 조직을 이식하였다. 복벽은 이식 후 봉합하였으며, 매일 수술 부위를 소독하면서 물과 사료를 충분히 공급하였다.

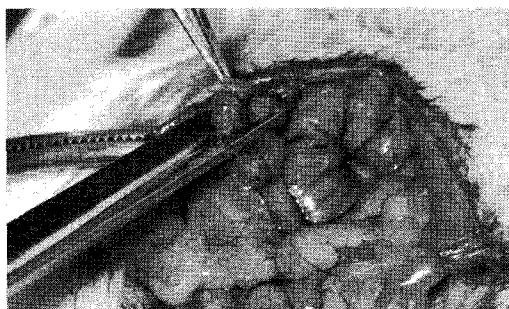


Fig. 1. Fragment of right uterine horns was incised after binding both side.

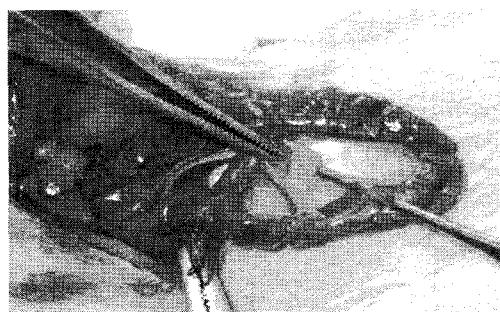


Fig. 2. Collected uterine tissue was implanted at the serosal wall of small intestine.

2) 자궁내막이식 조직의 조직학적 검사

이식 자궁내막의 정상적인 증식을 조직학적인 면에서 확인하고자 子宮內膜炎을 유도하는 수술을 실시하여 4주가 경과한 후, 무작위로 2마리를 선별하였다. 이식한 자궁내막 조직편을 채취한 후 10% formalin (H·CHO)으로 조직을 고정한 후 formalin 색소와 고정액의 주성분 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.

이 후 paraffin을 처리하여 embedding center의 warming chamber에서 60℃로 2시간 동안 방치하여 침투시키고 조직을 잘라 균등하게 냉각 후 냉동실에 보관하였다. 이를 4-5 μ m 두께로 자른 후, 박절된 조직을 붓으로 조심히 떼어내어 50% alcohol에 띄워 floating bath로 옮겨서 잘된 절편을 albumin이 얹혀 발라진 slide위에 접착하여 labelling하였다. 완전히 물방울을 제거한 뒤 60℃의 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) 자궁내막이식 조직의 육안적 검사

대조군과 실험군을 각각 8마리로 나누어 대조군은 생리식염수를, 실험군은 八珍湯 농축액을 매일 1회 1g/1ml/200g 씩 경구투여 하였다. 총 40일간 투여한 후 각각 대조군과 실험군을 각각 두 마리씩 무작위로 선정하여 ether 마취 후 복강

을 열고 장간막에 자궁내막조직이 이식된 부위를 찾아 그 크기의 변화를 사진 촬영을 통해 확인하였다.

4) 혈중 progesterone 및 estradiol 함량 측정

방사면역측정 Kit(adaltis, S·T·A, inc., Italia)로 progesterone과 estradiol의 함량을 측정하였다. Progesterone 및 estradiol에 대한 각각의 항체가 coating 되어 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.

5) 혈중 cytokine의 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 2-8℃에서 2시간 동안 고정항체와 결합시킨 다음, 미결합 물질을 제거하기 위해 3회 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/ml 이었고, 분석간 편차는 5%이하였다.

3. 통계처리

실험결과는 SPSS package(version 6.0)를 이용하여 student's t-test에 의하

여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 검정하였다.

Ⅲ. 結 果

1. 자궁내막이식 조직의 조직학적 검사 소견

정상자궁과 자궁내막 이식 조직을 관찰한 결과, 조직이 괴사되지 않았고 혈관분포가 이루어져 있으며 정상자궁조직과 비교하여 일치되는 조직학적 소견을 보여 성공적으로 실험이 수행되었음을 알 수 있었다(Fig. 3, 4).

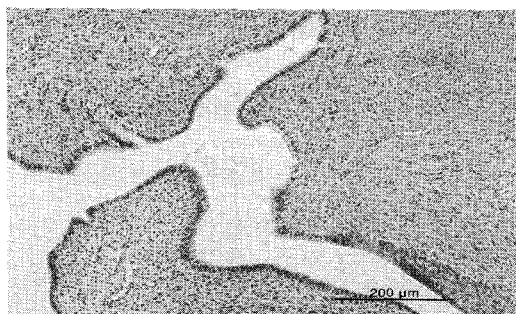


Fig. 3. Histological Observation of Normal Uterine Tissue by H-E stain.

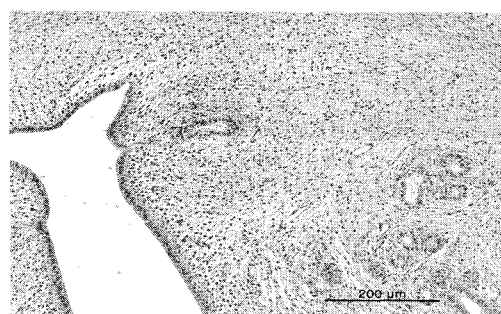


Fig. 4. Histological Observation of Uterine Tissue surgically induced Endometriosis by H-E stain.

2. 자궁내막이식 조직의 육안적 검사 소견

대조군과 실험군의 자궁내막 이식 조

직을 육안적으로 관찰한 소견이다. 이식 조직의 부위가 외전상으로도 대조군에 비하여 거의 사라지고 흔적만 남아 있음을 알 수 있는데 이는 八珍湯이 자궁내막조직의 증식을 억제하였음을 의미한다고 할 수 있다(Fig. 5, 6).

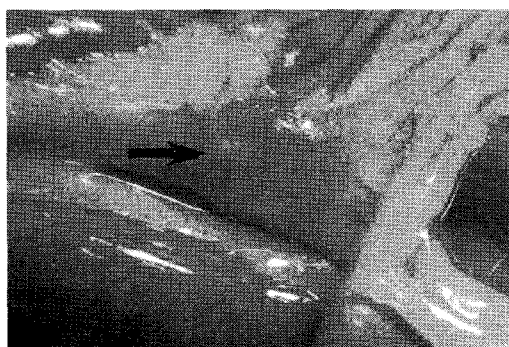


Fig. 5. Transplanted uterine tissue of control group.

Implanted uterine tissue of small intestine was growing up more than 6×4 mm size in control group.

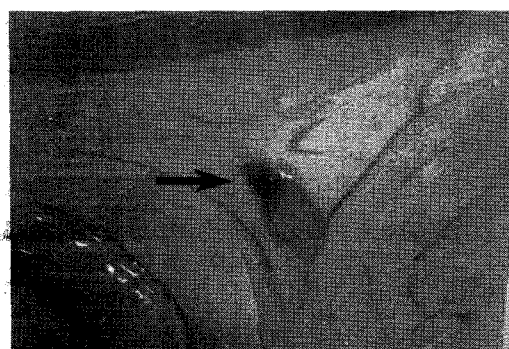


Fig. 6. Transplanted uterine tissue of experimental group.

Implanted uterine tissue of small intestine was almost disappeared compared with control group. This suggests that internal use of Paljin-tang should have an inhibiting on the proliferation of implanted uterine tissue.

3. 혈중 progesterone의 함량변화

Progesterone은 대조군은 15.31 ± 2.96 ng/ml를 나타내었고, 실험군은 14.92 ± 1.17 ng/ml로 두 군 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 7).

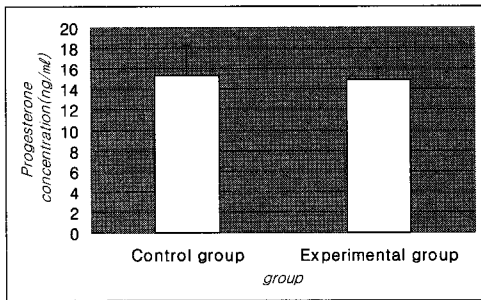


Fig. 7. Effect of Paljin-tang on the Concentration of Serum Progesterone in surgically induced Endometriosis Rats.

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline.

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Paljin-tang.

4. 혈중 estradiol의 함량변화

Estradiol은 대조군은 53.01 ± 5.77 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 29.74 ± 3.84 pg/ml로 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 8).

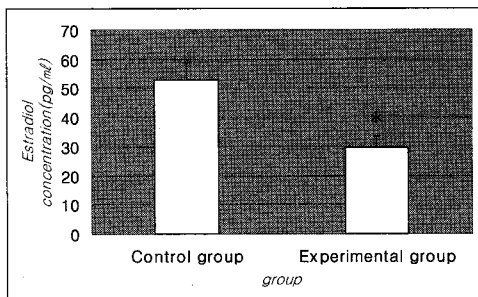


Fig. 8. Effect of Paljin-tang on the Concentration of Serum Estradiol in surgically induced Endometriosis Rats.

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline.

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Paljin-tang.

* : Statistically significant difference compared with the control group(*: $p < 0.05$).

5. Cytokine의 함량변화

1) 혈중 TNF- α 의 함량변화

TNF- α 를 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 22.56 ± 4.28 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 13.80 ± 1.57 pg/ml로 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 9).

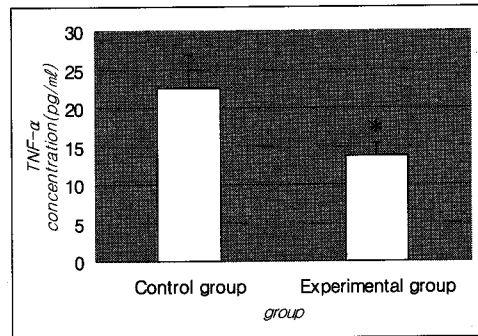


Fig. 9. Effect of Paljin-tang on the Concentration of Serum TNF- α in surgically induced Endometriosis Rats.

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline.

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Paljin-tang.

* : Statistically significant difference compared with the control group(*: $p < 0.05$).

2) 혈중 IL-2의 함량변화

IL-2를 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 46.18 ± 7.24 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 46.75 ± 8.05 pg/ml로 두 군 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 10).

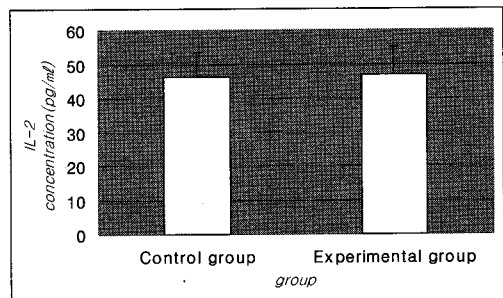


Fig. 10. Effect of Paljin-tang on the Concentration of Serum IL-2 in surgically induced Endometriosis Rats.

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline.

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Paljin-tang.

3) 혈중 IL-4의 함량변화

IL-4를 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 35.34 ± 7.37 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 23.59 ± 5.11 pg/ml로 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 11).

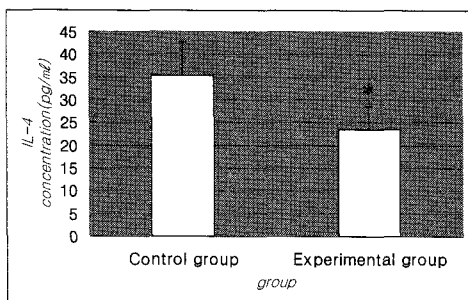


Fig. 11. Effect of Paljin-tang on the Concentration of Serum IL-4 in surgically induced Endometriosis Rats.

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline.

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Paljin-tang.

* : Statistically significant difference compared with the control group(*: $p < 0.05$).

4) 혈중 IL-6의 함량변화

IL-6를 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 44.14 ± 8.28 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 27.39 ± 5.95 pg/ml로 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 12).

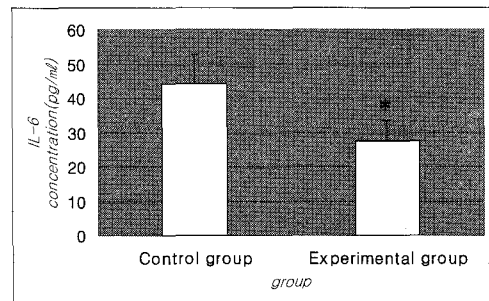


Fig. 12. Effect of Paljin-tang on the Concentration of Serum IL-6 in surgically induced Endometriosis Rats.

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline.

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Paljin-tang.

* : Statistically significant difference compared with the control group(*: $p < 0.05$).

5) 혈중 IL-10의 함량변화

IL-10을 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 17.29 ± 8.01 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 39.62 ± 11.11 pg/ml로 유의한 증가를 나타내었다(Fig. 13).

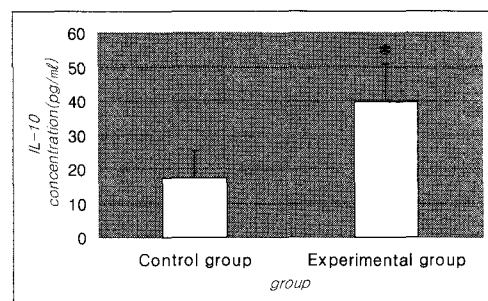


Fig. 13. Effect of Paljin-tang on the Concentration of Serum IL-10 in surgically induced Endometriosis Rats.

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline.

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Paljin-tang.

: Statistically significant difference compared with the control group(: $p < 0.05$).

IV. 考 察

자궁내막증은 자궁내막조직이 자궁강 이외의 부위에 존재하여 매 월경시에 정상 자궁내막조직과 동일하게 成長, 分泌, 出血하는 질환으로 가임기의 여성에게 月經痛, 骨盤疼痛, 性交痛 및 不妊症을 가져오는 만성부인과 질환이다²⁾.

발생부위는 골반내 모든 장기뿐 아니라 소화기계, 비뇨기계, 호흡기계, 중추신경계 등 모든 부위에서 발견될 수 있어서, 자궁내막증 환자에서의 임상적 증상과 산부인과 내진을 포함한 이학적 검사소견은 수없이 많고 침범된 장기 및 그 범위에 따라 다르게 나타난다¹⁶⁾.

임상 증상은 침범된 정도 및 부위에 따라 매우 다양하며 無症狀인 경우도 있으나, 下腹部 疼痛, 月經痛, 不定竅出血, 過多月經, 性交痛, 腰痛 등의 증상을 나타내기도 한다¹⁶⁾.

자궁내막증의 발생기전은 월경역류에 의한 자궁내막조직이 복강내에 착상되어 자궁내막증이 발생한다는 월경혈 역류설, 자궁내막조직이 자궁외의 장소로 전이되었다는 전이설, 체강 상피로부터 유래되는 골반 복막이 비정상적으로 분화되어 자궁내막조직화 한다는 설, 자궁내막 조직편이 혈류 또는 임파를 통하여 이행하여 이소성으로 착상된다는 설 등이 있다²⁾. 이런 가설들은 자궁내막세포들이 어떻게 자궁바깥 부위에 도달할 수 있는가를 설명할 수 있을지라도 어떤 여성은 자궁내막증이 발생되고 다른 여성은 보호되는지를 설명하지 못하다. 실제로 월경을 하는 95% 이상의 여성에서 월경혈의 역류와 혈액과종이 발견되지만, 이보다 적은 소수의 여성에서만 자

궁내막증이 발병하는데, 그 이유를 면역학적인 기전으로 설명하기도 한다^{2,3)}. 면역감시 기능이 활성화된 경우에는 역류된 자궁내막조직이 제거되지만, 그렇지 못한 경우에는 자궁내막증으로 발전한다는 것이다³⁾. 이것은 正虛하여 병이 발생한다는 한방적 기전과 유사하다고 할 수 있다⁴⁾.

일반적으로 자궁내막증은 가임기 여성의 10-15%에서 발생하는데, 우리나라의 경우 약 100-150만명의 가임기 여성이 자궁내막증으로 고통을 받고 있다고 추정된다¹⁶⁾. 1995년 정 등¹⁷⁾이 부인과 개복수술 환자의 4.2%, 골반경수술 환자의 24.3%로 총 부인과 환자의 6.7%에서 자궁내막증이 진단되었다고 보고 하였다. 그리고 Rawson¹⁸⁾은 불임여성 중 만성 골반통이 있는 환자의 경우 경증 내막증이 44.77%에서 발견된다고 보고하였다.

한의학에서는 자궁내막증에 일치되는 병명을 찾을 수 없으나 주요 증상을 미루어 보면 “痛經”, “癥瘕”, “月經不調”, “經行吐衄”, “經行血咳”, “血癥” 범주에 속한다고 할 수 있다^{4,5)}.

張⁵⁾은 血癥은 瘀血이 留滯하여 형성된 것으로 여성에만 있는 질환이며, 月經時나 產後에 여러 원인으로 血이 완전히 빠져나가지 못하고 거슬러 올라감으로써 이것이 날로 쌓여서 癥을 형성하게 된다고 보았다. 이는 자궁내막증의 월경혈 역류설과 유사하며, 기존 韓醫學에서 離經之血 즉 瘀血病機와도 일맥 상통하게 된다¹⁹⁾.

한편 《黃帝內經》²⁰⁾은 “精氣奪則虛”, “正氣存內 邪不可干”, “風雨寒熱 不得虛 邪不能獨傷人”, “邪之所湊 其氣必虛”라고 하여 疾病의 發生 및 進展을 인체의

正氣와 邪氣의 抗爭 및 消長進退의 과정으로 보고, 正氣와 邪氣의 強弱에 의해 疾病이 發生, 轉歸, 治療된다고 하였다. 이러한 正邪의 개념은 오늘날 서양의학의 면역반응과 유사하게 인식되고 있다.²¹⁾ 월경혈의 역류가 대부분의 가임기 여성에게서 발생하나 자궁내막증으로 발병하는 경우가 적은 것은 면역학적 감시기능의 저하로 설명하고 있는데, 이런 부분이 正邪의 개념과 상통한다.^{4,14,21)}

자궁내막증은 韓方的으로 瘀血病機와 밀접한 관련이 있고, 瘀血은 氣滯, 氣虛, 熱結, 血凝, 外傷, 出血 등의 다양한 원인으로 유발된다.²²⁾ 임상에서는 氣血虛弱으로 血行이 원활하지 못해 留滯하여 생기는 虛證인 경우를 많이 볼 수 있고, 특히 자궁내막증은 면역학적인 감시기능의 이상이 있는 경우에 생기므로 氣血虛를 補強하고 면역활성 기능이 있는 八珍湯이 유효한 효과가 있을 것으로 생각된다.

八珍湯은 元代 沙²³⁾의 《瑞竹堂經驗方》에 '八珍散'이라는 처방명으로 최초로 수록되었으며, 明代 薛²⁴⁾은 《校註婦人良方》에서 '八珍湯'으로, 李²⁵⁾는 《醫學入門》에서 '八物湯'으로 명한 이후, 후대 의가들이 八物湯과 八珍湯이 동일한 처방이라고 명기하여 현재에는 두 명칭을 혼용하고 있다. 八珍湯은 補氣하는 四君子湯과 補血하는 四物湯을 합한 처방으로 營衛를 調養하고 氣血을 滋養함으로써 氣血兩虛를 調和시키 효능이 있다¹⁾. 八珍湯은 대표적인 氣血雙補劑로 正氣虛弱으로 인해 발병한 질환에 널리 응용되었으며 임상에서 病後虛弱과 각종 慢性病, 婦人의 月經不調, 胎產崩漏, 癰瘡久不收口 등 證이 氣血兩虛에 속할 경우에 加減하여 응용한다¹⁾.

方 중에 人蔘, 熟地黃은 甘溫하여 益氣養心, 健脾補肺하는 君藥이 되고, 茯苓, 白朮은 健脾燥濕, 調中하고, 當歸 白芍藥은 養血和營, 活血하므로 臣藥이 되며, 炙甘草는 和中益氣하고, 川芎은 行氣活血하므로 같이 佐藥으로 사용되었다^{1,26)}.

八珍湯에 대하여 김²⁷⁾은 체액성면역반응의 회복효과를, 하 등²⁸⁾은 항암 및 면역조절작용효과를, 채 등²¹⁾은 면역조절기능의 회복효과를 보고 하였다. 또 은 등²⁹⁾은 八珍湯이 복강 macrophage의 탐식능의 증가를, 유³⁰⁾는 macrophage의 cytokine 생성 기능을 조절하여 임신유지 조건을 개선시킨다고 보고하였고, 허 등³¹⁾은 면역기능을 높여 알레르기반응을 억제하는 효과가 있음을 보고하였다.

자궁내막증에 대한 기존 보고로는 권 등⁶⁾은 內膜1號丸의 효과를, 오 등⁷⁾은 血府逐瘀湯의 치료효과를 보고 하였으나, 자궁내막증에 효과가 있다고 보고된 대부분의 방제나 약물이 活血祛瘀하는 쪽에 치우쳐 있어^{6,7)} 補氣血虛하여 측면에서 보고된 바가 없기에 正氣를 복돋아 氣血을 補하는 八珍湯이 유의한 효과가 있을 것이라 생각하여 실험에 임했다.

원쥐의 자궁내막조직편을 장간막에 자가이식하여 자궁내막증을 유발하는 수술을 실시하여 4주가 경과한 후, 무작위로 2마리를 선발하여 자궁내막 이식 조직을 H-E stain으로 관찰한 결과 조직이 괴사되지 않고, 혈관분포가 이루어져 있으며, 정상자궁조직과 비교하여 일치되는 조직학적 소견을 보여 성공적으로 자궁내막증이 유발되었음을 확인하였다.

생리식염수를 투여한 대조군과 八珍湯을 투여한 실험군의 이식한 자궁내막조

직의 변화를 40일간의 약물투여 후 육안적으로 관찰하고, 또한 심장을 천자하여 혈액을 채취하여 progesterone, estradiol과 TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10의 함량을 측정하여 치료효과를 관찰하였다.

대조군과 실험군의 자궁내막 이식 조직을 육안적으로 관찰한 결과 이식조직의 부위가 외견상으로도 대조군에 비하여 거의 사라지고 흔적만 남아 있어 八珍湯이 자궁내막조직의 증식을 억제하였음을 알 수 있다.

자궁내막증은 estrogen 의존성 질환이므로 estradiol과 estrogen에 길항하는 progesterone의 수치가 의미가 있다²⁾. 본 실험에서 혈중 progesterone은 실험군과 대조군이 유의한 차이를 나타내지 않았으나, 혈중 estradiol은 실험군이 대조군에 비해 유의한 감소를 보였다.

TNF- α 는 직접적인 세포독성 효과를 나타내고, 세포의 증식 및 분화를 조절하며, 만성염증이나 감염에서도 역할을 한다³²⁾. 자궁내막증에서는 TNF- α 의 함량이 올라가고, 이러한 함량의 상승이 병의 단계와 상관이 있다^{8,9)}. TNF- α 는 실험군이 대조군에 비해 유의한 감소를 보여 자궁내막증 유발로 상승되었던 TNF- α 가 八珍湯의 투여 후에 감소된 것으로 해석할 수 있다.

IL-2는 자기면역허용(self-tolerance)을 유지하는데 필수적인 역할을 하며 IL-2가 감소하면 면역결핍증이나 자가면역질환이 발생하게 된다³²⁾. 자궁내막증에서 IL-4는 lymphokine 중개 killer세포의 형성에 관여하는 IL-2의 작용을 억제하여 면역세포의 기능 이상을 초래하게 되고, 이것이 자궁내막증 발생에 관여할 것으로

추정된다¹⁰⁾. 본 실험에서 IL-2은 유의한 차이를 나타내지 않았다.

IL-4는 항체생산, 조혈작용, 염증반응 및 T세포반응을 조절하는 기능을 하며³²⁾, 자궁내막증에서는 질환의 중증도에 따라 증가한다¹⁰⁾. 혈중 IL-4는 실험군이 대조군에 비해 유의한 감소를 보여, 자궁내막증으로 상승되었던 IL-4가 八珍湯의 투여로 감소된 것으로 볼 수 있다.

IL-6은 B세포의 분화를 촉진시키고, 면역글로불린의 합성을 증진시켜 염증과 면역의 중요한 조정역할을 하는데^{8,32)}, 자궁내막증에서 IL-6의 민감도와 특이도가 높고 함량이 의미있게 증가한다¹¹⁻¹³⁾. 혈중 IL-6은 실험군이 대조군에 비해 유의한 감소를 보여, 이 또한 증가되었던 IL-6가 八珍湯의 작용으로 감소된 것으로 볼 수 있다.

IL-10은 강력한 항염증작용을 하는 cytokine으로 염증반응에서 생성되는 IL-1 α , IL-3, IL-6, IL-8, TNF- α 등을 억제하여 항염증작용을 담당하는데³²⁾, 자궁내막증에서는 감소한다는 보고¹³⁾와 증가한다는 보고^{8,9)}로 상반된 견해를 보이고 있다. 본 실험에서 혈중 IL-10은 실험군이 대조군에 비해 유의한 증가를 보였다. IL-10은 IL-6, TNF- α 와 상반되는 결과를 나타냈고, 이로 보아 이들을 억제하는 작용이 있음을 시사한다

종합하면 육안적으로 八珍湯 실험군은 이식된 자궁내막조직은 크기가 확연히 감소하였고, estradiol, TNF- α , IL-4, IL-6의 함량은 대조군에 비해 실험군에서 유의하게 감소하였다. 또한 혈중 IL-10의 함량은 대조군에 비해 실험군에서 유의하게 증가하였다. 이상의 결과로 八珍湯은 자궁내막증의 성장을 억제하고

호르몬과 cytokine을 조절해 자궁내막증의 치료에 유효한 효과가 있을 것으로 사료된다.

□ 투 고 일 : 2006년 07월 25일
□ 심 사 일 : 2006년 08월 01일
□ 심사완료일 : 2006년 08월 09일

V. 結 論

八珍湯이 자궁내막증이 유발된 흰쥐에 미치는 영향을 알아보고자 외과적인 방법으로 자궁내막증을 유발시킨 뒤 40일간 八珍湯을 경구투여한 후 progesterone, estradiol 등의 호르몬과 TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 등의 cytokine의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 육안적인 소견상 이식된 자궁내막조직 크기의 확연한 감소를 보였다.
2. 혈중 progesterone 함량은 유의한 차이를 나타내지 않았다.
3. 혈중 estradiol 함량은 실험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다.
4. 혈중 TNF- α , IL-4, IL-6 함량은 실험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였다.
5. 혈중 IL-2 함량은 유의한 차이를 나타내지 않았다.
6. 혈중 IL-10 함량은 실험군이 대조군에 비해 통계적으로 유의하게 증가하였다.

이상의 실험결과로 보아 八珍湯은 자궁내막조직 크기를 감소시키고, estradiol의 함량과 TNF- α 및 IL-4, IL-6 등의 함량을 감소시키고 IL-10의 함량을 증가시켜 자궁내막조직의 증식을 억제하는 효과를 나타내는 것으로 사려된다.

參考文獻

1. 韓醫科大學 方劑學教授. 方劑學. 서울: 永林社. 1999:292-293.
2. 대한산부인과학회 교과서편찬위원회. 부인과학. 서울: 칼빈서적. 1997:566-591.
3. 최유덕. 새임상부인과학. 서울: 고려의학. 2001:187-195.
4. 김동일, 이동규, 이태균. 자궁내막증의 한의학 치료에 관한 연구. 대한한방부인과학회지. 2002;15(2):126-143.
5. 張景岳. 景岳全書. 廣東: 廣東科學出版社. 1986:362-327.
6. 권은정, 배한익, 이태균. 內膜1號丸의 子宮內膜症 白鼠의 治療效果에 對한 研究. 동국논집. 1996;15:325-342.
7. 오규석, 홍영옥, 이태균. 血府逐瘀湯이 子宮內膜症 白鼠에 미치는 影響. 大韓韓醫學會誌. 1995;18(2):273-282.
8. 전상식 등. 난소관련병변에서의 복강체액내의 cytokine 농도. 대한산부회지. 2001;44(2):258-263.
9. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2001;75(1):1-10.
10. Hsu C et al. Enhanced interleukin-4 expression in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;67:1059.
11. Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for

- endometriosis. *Clinica Chimica Acta*. 2004;340:41-45.
12. Fang Z 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.
13. 이경석 등. 자궁내막증 환자에서 복강내의 IL-6와 IL-10의 변화양상에 관한 연구. *대한산부회지*. 1999;42(11):2558-2563.
14. 黃度淵. 方藥合編. 서울: 南山堂. 1992:155.
15. Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil Steril*. 1981;44:684-694.
16. 보건복지부. 자궁내막증의 새로운 진단, 치료 및 예방법 개발. 1998년도 보건의료 기술 연구 개발사업 최종보고서. 1999:14-17.
17. 정혜원, 김승철. 자궁내막증의 임상적 고찰. *대한산부회지*. 1995;38(7):1201-1210.
18. Rawson JMR. Prevalence of endometriosis in asymptomatic women. *J Reprod Med*. 1991;54:927.
19. 李泰均. 子宮內膜症에 對한 文獻的 考察. *大韓韓方婦人科學會誌*. 1995;8(1):161-174.
20. 洪元植. 黃帝內經素問. 서울: 동양의학연구원출판사. 1995:124,285,286.
21. 蔡浩然, 鄭鎮鴻, 金東熙. 加味八珍湯이 免疫調節作用에 미치는 影響. *大韓韓方婦人科學會誌*. 1999;12(2):198-224.
22. 전국한의과대학 병리학교실 共編. *한방병리학*. 서울: 한의문화사. 2001:86-88.
23. 沙圖穆蘇. 瑞竹堂經驗方. 서울: 대성문화사. 1995:30.
24. 薛己. 校註婦人良方. 서울: 대성문화사. 1984:817.
25. 李梴. 醫學入門. 서울: 대성문화사. 1981:165-166,170-171.
26. 임은미. 여성본초학. 부천: 전국의학. 2005:13-27,69-77,190,323.
27. 金聖勳. 四君子湯, 四物湯 및 八物湯이 Prednisolone으로 誘發된 생쥐의 免疫反應低下에 미치는 影響. *대한동의병리학회지*. 1987;2(5):42-58.
28. 하지용, 남우열. 八物湯이 抗癌 및 免疫調節作用에 미치는 影響. *동의병리학회지*. 1995;10:295-315.
29. 은재순, 전훈, 김대근. 팔물탕이 복강마크로파지의 탐식능에 미치는 영향. *생약학회지*. 1999;30(4):363-367.
30. 유동렬. 八物湯이 생쥐 임신중기에 胸線細胞 및 腹腔 Macrophage로부터 cytokines 생성에 미치는 영향. *동의생리병리학회지*. 2001;15(3):412-418.
31. 허만규 등. 八物湯이 알레르기반응에 미치는 효과. *동의생리병리학회지*. 2003;17(4):1075-1081.
32. 대한임상병리학회. *임상병리학 제3판*. 서울: 고려의학. 2001:431-433.