

가미보중익기탕과 가미좌귀음의 폐 섬유화 치료 기전에 대한 예비 연구

이해자 · 신권성 · 안재선

원광대학교 한방소아과

Abstract

The Preliminary Study for Therapeutic Mechanism of Gami-Bojungikgitang and Gami-Jwagwieum for Pulmonary Fibrosis

Lee Hai Ja, Shin Gwon Sung, Ahn Jae Sun

Department of Pediatrics, College of Oriental Medicine, WonKwang University

Objectives

In this study, we evaluated the therapeutic effects of Gami-Bojungikgitang and Gami-Jwagwieum for bleomycin-induced lung fibrosis in mice.

Methods

Extracted lyophilization, Gami-Bojungikgitang (96g) and Gami-Jwagwieum (118g) boiled, filtered, depressed, concentrated, and are obtained. They were divided into five groups: normal, group IA; Animal group treated with bleomycin observed on the 21th day, group IB; Animal group treated with bleomycin observed on the 42th day, group IIA; Animal group treated with bleomycin and Gami-Bojungikgitang.

Gami-Jwagwieum observed on the 21th day, group IIB; Animal group treated with bleomycin and Gami-Bojungikgitang/Gami-Jwagwieum observed on the 42th day. Mice are used on the 42th day and as a result, bronchoalveolar lavages fluid is obtained. Counting total number of cells, different ratio of macrophage, lymphocyte, and neutrophil are established.

Results

In animal group treated with bleomycin and Gami-Bojungikgitang, total cell count decreased by 50% in 3 weeks compared to animal group with non-administrated Gami-Bojungikgitang. However, total cell count in 6 weeks increased compared to 3 weeks although total cell count still decreased compared to animal group with non-administrated Gami-Bojungikgitang. In the view of differential cell counts in bronchoalveolar lavages fluid in treatment group on 3 and 6 weeks, neutrophile was a few and lymphocyte decreased. In animal group treated with bleomycin and Gami-Jwagwieum, total cell count decreased by 50% in 3 and 6 weeks compared to animal group with non-administrated Gami-Jwagwieum. In the view of differential cell counts in bronchoalveolar lavages fluid in treatment group on 3 and 6 weeks, lymphocyte also decreased.

Conclusions

Gami-Bojungikgitang and especially Gami-Jwagwieum for bleomycin-induced lung fibrosis in mice were effective in total cell count and differential cell count.

Key words : Lung fibrosis, Bleomycin, Gami-Bojungikgitang, Gami-Jwagwieum

I. 緒 論

폐 섬유화란 유전적인 원인, 약물, 환경적인 원인 등에 의해서 점진적으로 폐의 간질이 섬유화가 되는 질환이다. 조직학적으로는 일차적으로 폐의 간질에 염증 세포가 침윤되고, 이어서 섬유모세포가 증식되는 질환이다. 다양한 약제들이 폐 섬유화를 일으킬 수 있지만, 항암제 중 블레오마이신(Bleomycin)이 폐 섬유화를 흔히 일으킨다. 따라서 많은 연구에서 쥐에 블레오마이신을 투여하여 쥐의 폐에 섬유화 모델을 만들고, 이 모델을 이용하여 폐 섬유화의 기전을 밝히고, 약물로 인한 폐 섬유화가 발생했을 때 이를 치료할 수 있는 치료제를 개발하는데 모델로 이용하고 있다¹⁻²⁾.

최근에는 써큐민(curcumin), 레치씨나이드 수퍼록사이드 디스뮤타아제(lecithinized superoxide dismutase), IS-741 등의 다양한 새로운 약물들이 개발되고, 이러한 약제를 통해서 폐 섬유화 과정이 억제됨을 밝혀내고 있다³⁻⁵⁾.

보중익기탕은 체질이 氣虛하여 감기에 잘 걸리거나, 음식노권, 내상발열등을 치료하는 약으로 李東垣의 脾胃論에 처음 입방된 승양보중하는 대표적인 처방으로⁶⁾, 박 등의 연구에서 면역력을 증강시키는 효과가 보고되었다⁷⁾. 가미보중익기탕은 보중익기탕에 보혈하는 丹蔘, 生地黃, 枸杞子, 黃精 및 호흡기 질환의 증상에 대해 祛痰利氣 시킬 목적으로 金銀花, 前胡, 桔梗, 半夏 등을 가한 처방으로 임상에서 氣虛한 환자의 호흡기질환에 사용하는 처방이다.

加減左歸飲은 만성 질환 및 열성질환의 회복기에 사용되는 左歸飲에⁸⁾ 淸肺熱하는 桑白皮, 地骨皮, 黃芩 및 鎮咳祛痰平喘하는 紫菀, 款冬花 등과 降氣定喘하는 陳皮, 杏仁과 補肺陰하는 天門冬, 麥門冬, 百合 등을 가한 처방으로 면역능력을 증강시키는 세포활성물질 분비를 촉진하고 염증반응에 관련된 세포내 염증반응 물질의 분비를 억제하는 효과가 있다⁹⁾.

폐 섬유화증에 대한 실험모델은 쥐에 블레오마이신(bleomycin)을 투여한 후 이로 인한 폐 손상 및 폐 섬유화인데, 기존의 bleomycin에 의한 폐 섬유화에 대한 한약 연구는 金銀花¹⁰⁾, 熟地黃¹¹⁾, 黃芪¹²⁾, 麥門冬¹³⁾, 前胡¹⁴⁾ 등 단미에 대한 실험이었다.

이에 저자는 가미보중익기탕과 가미좌귀음의 처방을 활용하여 블레오마이신에 의해 유발된 폐 섬유화 쥐 모델에 각각 투여한 후 두 처방이 폐 섬유화를 치료하는데 효과가 있는지 알아보려고 하였다.

II. 材料 및 方法

1. 약물의 조제 및 투여

가미보중익기탕(Gami-Bojungikgitang) 96g과 가미좌귀음(Gami-Jwagwieum) 118g을 각각 증류수 2000 ml와 함께 냉각기를 부착한 전탕기에서 2시간 동안 전탕한 다음 1차 여과한 여과액을 rotary evaporator로 감압 농축한 후 동결 건조시켜 가미보중익기탕과 가미좌귀음 물 추출 엑기스를 얻었다(Table 1, 2). 실험군들은 각 군당 5마리씩으로 정상군(normal group), 블레오마이신(bleomycin)으로 폐 섬유화를 유발하고 아무 처치 없이 관찰한 대조군(group I), 블레오마이신으로 폐 섬유화를 유발한 후 7일간 가미보중익기탕과 가미좌귀음물 추출 엑기스를 투여한 투여군(group II)으로 나눈 후 이것을 각각 21일째 되는 날 관찰한 군(A) 및 42일째 되는 날 관찰한 군(B)으로 나누어 정상군, group IA, group IB, group IIA, group IIB 등 총 5군으로 설정하였다. 가미보중익기탕과 가미좌귀음 추출 엑기스는 생쥐 체중 10 g 당 25 mg을 7일간 1일 1회 경구투여 하였다(Fig. 1).

2. 폐 섬유화 유발

폐 섬유화는 블레오마이신(Nippon Kayaku, Japan) 용액을 기관을 통해 직접 폐 속에 주입하는 방법을 사용하였다. C57BL/6J 계 생쥐에게 티오펜탈소듐(thiopental sodium) 0.08 ml를 복강 내 주사하여 마취시킨 상태에서, 전경부의 피부를 절개하고 근육을 정리하여 기관을 노출시킨 다음 안과용 수술가위로 기관을 조금 절개하였다. 앞을 등갈래 만든 30 게이지 주사바늘을 장착한 0.5 ml 인슐린 주사기를 사용하여 블레오마이신 1 U/ml를 녹인 증류수 용액 0.03ml를 절개된 기관을 통하여 직접 폐 속으로 단번에 주입하였다. 주입 직후 곧바로 절개한 전경부의 피부를 봉합하고 일반사육 케이지에 담아 사육하였다.

3. 폐 세척액 채취

블레오마이신을 기관지내에 주입하는 것과 같은 방법으로 주입한지 21일째와 42일째 되는 날, C57BL/6J 생쥐를 티오펜탈소듐(thiopental sodium, 0.08 ml)를 복강 내 주사하여 마취시킨 다음 전경부와 흉부를 절개하여 기관과 폐를 노출시키고 기관을 절개한 뒤 기도에 절개관을 연결한 주사기를 장착하였다. 연결된 주사기로 생리식염수 1 ml 씩 2회에 걸쳐 기관지폐 세척액(bronchoalveolar lavage fluid: BALF)을 채취하였다. 이 세척액을

Table 1. The Composition of Gami-Bojungikgitang

Herb Name	Scientific Name	Capacity(g)
황 기	<i>Astragalus membranaceus</i>	6
산 약	<i>Dioscorea opposita</i>	6
감 초	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	6
금은화	<i>Lonicera japonica</i>	5
길 경	<i>Platycodon grandiflorum</i>	5
오미자	<i>Schisandra chinensis</i>	4
백출	<i>Atractylodes macrocephala</i>	4
홍삼	<i>Panax ginseng</i>	4
진호	<i>Panaxacanthum decursivum</i>	4
당귀	<i>Angelica sinensis</i>	4
진피	<i>Citrus unshiu</i>	4
백복령	<i>Poria cocos</i>	4
단삼	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	4
생지황	<i>Rehmannia glutinosa</i>	4
백작약초	<i>Paeonia lactiflora</i>	4
구기자	<i>Lycium chinense</i>	4
반하	<i>Pinellia ternata</i>	4
황정	<i>Polygonatum sibiricum</i>	4
후박	<i>Magnolia officinalis</i>	3
승마밀구	<i>Cimicifuga heracleifolia</i>	3
시호	<i>Bupleurum chinense</i>	3
생강	<i>Zingiber officinale</i>	3
방풍	<i>Saposhnikovia divaricata</i>	2
대조	<i>Ziziphus jujuba</i>	2
Total amount		96

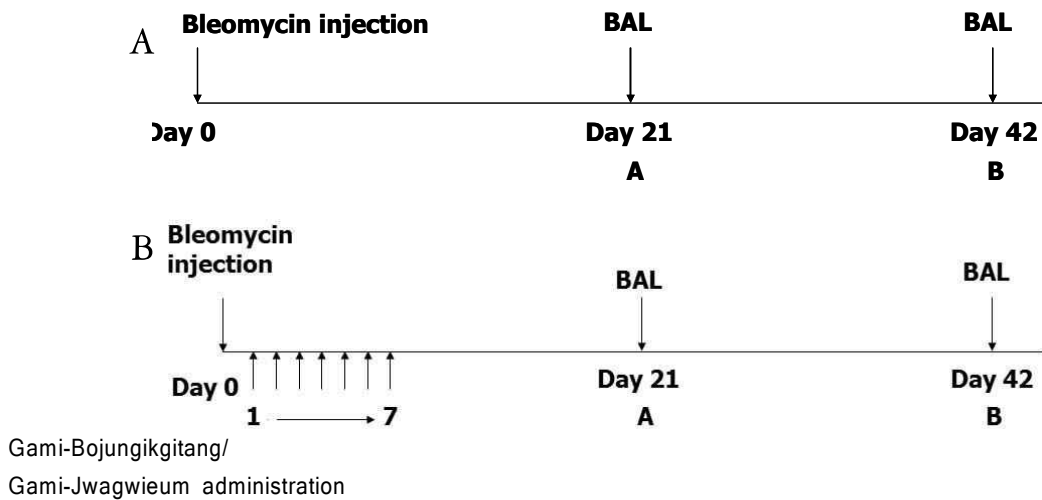


Fig. 1. This is a schematic diagram of the experimental protocol. A. Group I is a bleomycin induced lung fibrosis model without treatment. B. Group II is a bleomycin induced lung fibrosis model with treatment.

한 겹의 거즈를 이용해서 점액을 제거한 후 얻은 용액내의 세포 수를 혈구계(hemocytometer)를 이용하여 측정하였다.

4. 폐 세척액 내 총 세포 수 측정

혈구계를 사용하여 폐 세척액에서 총 세포수를 측정한 후 폐 세척액을 2000 rpm으로 5분간 원심분리하였다.

원심분리한 1.5 ml 튜브에서 침전물만 남기고 상층액을 버린 후 침전물을 세척하기 위해 PBS를 사용하여 2000 rpm으로 3분간 원심분리하였다. 침전물만 남기고 상층액을 버린 뒤 PBS 0.5 ml 로 재현탁한 후 Cytospin III(Shandon, USA)에 넣고 다시 1000 rpm으로 3분간 원심분리 해주었다. Cytospin 전용 슬라이드에 세포들이 모인 것을 확인하고

Table 2. The Composition of Gami-Jwagwieum

Herb Name	Scientific Name	Capacity(g)
생지황	<i>Rehmannia glutinosa</i>	6
백화사설초	<i>Hedycotis diffusa</i>	6
황기	<i>Astragalus membranaceus</i>	5
산약	<i>Dioscorea opposita</i>	4
산수유	<i>Cornus officinalis</i>	4
백복령	<i>Poria cocos</i>	4
구기자	<i>Lycium chinense</i>	4
상백피	<i>Morus alba</i>	4
지골피	<i>Lycium chinense</i>	4
지모	<i>Anemurhena asphodelioides</i>	4
폐모	<i>Fritillaria cirrhosa</i>	4
당귀	<i>Angelica sinensis</i>	4
작약	<i>Paeonia lactiflora</i>	4
진피	<i>Citrus unshiu</i>	4
맥문동	<i>Ophiopogon japonicus</i>	4
천문동	<i>Asparagus cochinchinensis</i>	4
백합	<i>Lilium longiflorum</i>	4
백부근	<i>Stemna japonica</i>	4
자완	<i>Aster tataricus</i>	4
관동화	<i>Tussilago farfara</i>	4
삼백초	<i>Saururus chinensis</i>	4
어성초	<i>Houttuynia cordata</i>	4
포공영	<i>Taraxacum mongolicum</i>	4
단삼	<i>Salvia miltiorrhiza</i>	4
행인	<i>Prunus armeniaca var</i>	4
천궁	<i>Ligusticum sinense</i>	3
황급	<i>Scutellaria baicalensis</i>	3
생강	<i>Zingiber officinale</i>	3
방풍	<i>Saposhnikovia divaricata</i>	2
대조	<i>Ziziphus jujuba</i>	2
Total amount		118

에탄올에 고정된 뒤 hematoxiline-eosin(H-E) 염색을 시행한 후 현미경을 이용하여 무작위로 200개의 세포들 중 대식세포(macrophages), 림프구(lymphocytes) 및 중성구(nutrophils)의 비율을 측정하였다.

5. 통계

가미보중익기탕과 가미좌귀음을 투여한 군에서 얻은 총 세포수와 각각 세포들의 구성비에 대해 one-way ANOVA (GraphPad 5)를 이용하여 비교하였다.

III. 結果

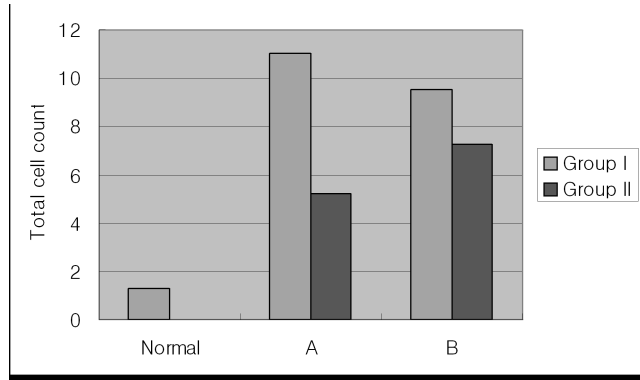
1. 가미보중익기탕 투여후 기관지 세척액내 총 세포수 및 염증세포 구성비율 변화

폐 섬유화가 유발된 쥐의 기관지 세척액내 총 세포수의 변화를 보면 3주째에 정상보다 10배정도 증가되었다가 6주째에는 약간 감소되었다. 기관지 세척액 염증세포의

구성비율을 보면 정상인 경우 대식세포:림프구:중성구의 비율이 85.4:6.8:7.8이었다. 폐 섬유화 유발 후 3주째에는 60.1:35.8:4.1로 림프구의 수가 증가되었다. 6주째에는 71.7:26.2:2.1로 여전히 림프구의 수가 증가되어 있지만 3주째와 비교할 때 림프구의 비율이 오히려 감소되는 것을 알 수 있다(Fig. 2).

블레오마이신을 투여한 후 가미보중익기탕으로 치료를 한 경우 기관지 세척액내의 총 세포수 변화를 보면 3주째에는 정상 쥐에 비해서는 5배정도 증가되었지만 폐 섬유화가 유발된 쥐에 비해서는 50%정도 감소되었다. 6주째 소견을 보면 폐 섬유화가 유발된 쥐보다는 총 세포수가 감소되었지만 가미보중익기탕으로 치료 후 3주째보다는 오히려 총 세포수가 증가되었다(Fig. 2).

염증세포의 구성비율을 보면 3주째에 대식세포:림프구:중성구의 비율이 각각 91.3:8.6:0.1로 중성구가 거의 발견되지 않았으며 6주째에도 88.1:11.8:0.1로 중성구가 거의 발견되지 않고 만성 염증 세포인 림프구의 수가 증가되었다(Table 3).



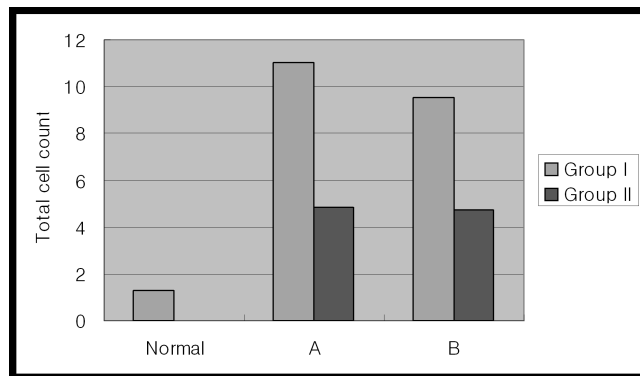
Normal : Animal group treated neither bleomycin nor Gami-Bojungikgitang
 Group I : Animal group treated with bleomycin
 Group II : Animal group treated with bleomycin and Gami-Bojungikgitang
 A : Animal group observed at 21th day
 B : Animal group observed at 42th day

Fig. 2. A. Total cell counts in bronchoalveolar lavages fluid of mice treated by intratracheal instillation of bleomycin with Gami-Bojungikgitang

Table 3. Differential Cell Counts in Bronchoalveolar Lavages Fluid of Mice Treated by Intratracheal Instillation of Bleomycin with Gami-Bojungikgitang

	Macrophages(%)	Lymphocytes(%)	Neutrophils(%)
Normal	85.44	6.81	7.75
Group IA	60.18	35.77	4.36
Group IIA	91.38	8.62	0.00
Group IB	71.68	26.21	2.11
Group IIB	88.1	11.83	0.07

Normal : Animal group treated neither bleomycin nor Gami-Bojungikgitang
 Group I : Animal group treated with bleomycin
 Group II : Animal group treated with bleomycin and Gami-Bojungikgitang
 A : Animal group observed at 21th day
 B : Animal group observed at 42th day



Normal : Animal group treated neither bleomycin nor Gami-Jwagwieum
 Group I : Animal group treated with bleomycin
 Group II : Animal group treated with bleomycin and Gami-Jwagwieum
 A : Animal group observed at 21th day

Fig. 3. Total cell counts in bronchoalveolar Lavages fluid of mice treated by intratracheal instillation of bleomycin with -Jwagwieum

Table 4. Differential Cell Counts in Bronchoalveolar lavages Fluid of Mice Treated by Intratracheal Instillation of Bleomycin with Gami-Jwagwieum

	Macrophages(%)	Lymphocytes(%)	Neutrophils(%)
Normal	85.44	6.81	7.75
Group IA	60.18	35.77	4.36
Group IIA	87.92	12.08	2.11
Group IB	71.68	26.21	1
Group IIB	83.62	15.38	

Normal : Animal group treated neither bleomycin nor Gami-Jwagwieum

Group I : Animal group treated with bleomycin

Group II : Animal group treated with bleomycin and Gami-Jwagwieum

A : Animal group observed at 21th day

B : Animal group observed at 42th day

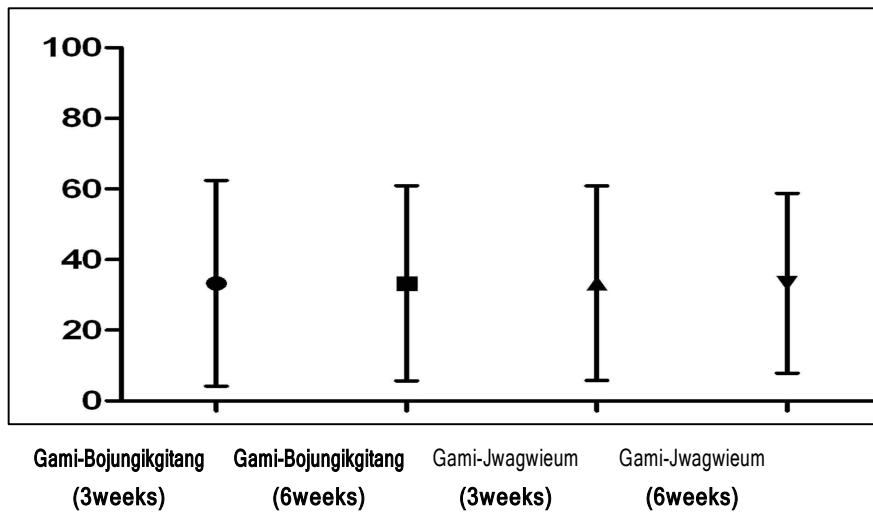


Fig. 4. This graph shows comparison differential cell counts in bronchoalveolar lavages fluid of mice treated by Gami-Bojungikgitang with Gami-Jwagwieum

2. 가미좌귀음 투여후 기관지 세척액내 총 세포수 및 염 증세포구성비를 변화

가미좌귀음으로 치료한 경우 가미보중익기탕과는 다른 결과를 보였다. 정상과 비교할 때 총 세포수가 50%증가 되었지만 폐 섬유화 쥐와 비교할 때 50% 감소를 보였고, 3주와 6주의 차이를 보이지 않았다(Fig. 3).

염증 세포의 구성 비율도 대식세포와 림프구로만 구성 되어 있으며, 폐 섬유화 쥐와 비교할 때 림프구의 수가 50% 감소되어 있고, 이러한 결과가 3주와 6주 사이에 변화를 보이지 않았다(Table 4).

폐 섬유화 치료에 대한 가미보중익기탕과 가미좌귀음의 총 세포수와 세포 비율을 비교했을 때 통계적으로 차이를 보이지 않았다($p=0.9883$)(Fig. 4).

IV. 考 察

한의학에서 短氣, 咳嗽, 喘症, 肺痿, 肺脹, 肺痺^{15,7)}의 범주에 속하는 폐섬유화증은 서서히 진행되는 호흡근란을 임상 증상으로 하며 폐에 국한되는 원인불명의 질환이다¹⁸⁾.

한의학에서는 正虛邪實한 상태에서 外邪가 肺를 침범 하여 肺氣가 손상되면 脾 腎까지 상하게 되어 심한 경우는 五臟이 모두 虛損되므로 이 병은 虛損이 근본이 되고 濕, 痰, 燥 등이 實邪가 원인이 되므로 치료도 扶正去邪가 위주가 된다¹⁹⁾.

이런 허손을 치료하는 한의학의 대표적인 보약인 보중익기탕과 육미지황탕의 각각에 대한 연구는 여러 가지가 있으나^{7,9)} 비교연구로는 성²⁰⁾등이 혈관내피세포의 노화지연에 미치는 영향에 대한 것이 있지만, 호흡기 질환에 대한 비교연구논문은 없었다.

본 실험에 사용된 가미보중익기탕은 보중익기탕에 丹

蓼, 生地黃, 枸杞子, 黃精, 金銀花, 前胡, 桔梗, 半夏 등을 가한 것으로 임상에서 氣虛한 환자의 호흡기질환에 사용하는 처방이다.

이 중 전호는 최근 입과구 감소에 의한 염증반응의 호전을 통해 폐 섬유화를 억제하는데 상당한 효과가 있는 것으로 밝혀졌으며¹⁴⁾ 五味子是 斂肺滋腎, 生津斂汗, 澁精止瀉, 半夏는 降逆止嘔 燥濕祛痰 消痞散結하며, 桔梗은 宣肺祛痰 排膿理氣 하여 호산구 및IgE 항체를 감소시켜 알레르기 천식에 유효한 효과가 있는 것으로 알려져 있다²¹⁾.

가미 보중익기탕으로 치료를 한 경우 총 세포수 변화를 보면 3주째에는 폐 섬유화가 유발된 쥐에 비해서는 50% 정도 감소되었으나 6주째에는 폐 섬유화가 유발된 쥐보다는 총 세포수가 감소되었지만 3주째보다는 오히려 총 세포수가 증가되었다.

염증세포의 구성비율을 보면 3주째에 대식세포:림프구:중성구의 비율이 각각 91.3:8.6:0.1로 중성구가 거의 발견되지 않았으며 6주째에도 88.1:11.8:0.1로 중성구가 거의 발견되지 않고 만성 염증 세포인 림프구의 수가 증가되었다.

左歸飲은 각종 만성질환 및 열성질환 회복기에 肝腎陰虛 증상이 나타났을 때 사용하는 처방으로⁸⁾ 알레르기 반응 중 후기 염증반응에 있어서 염증반응을 유도하는 TNF- α , IL-6, IL-12을 감소시켜 알레르기성 기관지 천식의 후기 염증 반응을 조절하여 기관지 천식을 효과적으로 치료 할 수 있으며 또한 우리 몸의 항염증 및 항암작용을 도와주는 NO 생성을 유도 하므로 임상적으로 기관지천식뿐만 아니라 우리 몸의 항염증 및 항암작용에 사용할 수 있다는 연구가 있다⁹⁾.

加味左歸飲에만 들어있는 약제는 山茱萸, 桑白皮, 地骨皮, 知母 貝母, 天門冬, 麥門冬, 黃芩, 百合, 百部根, 紫菀, 款冬花, 魚腥草, 蒲公英, 白花蛇舌草, 杏仁이다.

이중 山茱萸는 補益肝腎 澁精 斂汗止瀉 하고 桑白皮는 瀉肺 平喘 行水 消腫하고 흰쥐의 장간막 비만세포 및 복강 비만세포의 탈과립을 억제 한다고 보고 되었고²¹⁾ 地骨皮는 清熱涼血 清肺熱 退骨蒸勞熱하며 知母는 清熱除煩 滋陰降火하며 貝母는 止咳化痰 清熱散結하며 天門冬, 麥門冬은 補陰藥類로 養陰清熱 潤燥生津하며 黃芩은 清熱燥濕 止血安胎하며, 百合, 百部根은 潤肺止咳 清心安神하며, 紫菀 款冬花는 止咳平喘 약물로서 潤肺下氣 化痰止咳化痰止咳하며 魚腥草, 蒲公英, 白花蛇舌草는 청열해독 및 소염작용이 있다. 杏仁은 止咳定喘 潤腸通便한다.

본 연구에서 가미좌귀음으로 치료한 경우 폐 섬유화 쥐와 비교할 때 총 세포수는 50% 감소를 보였으나, 3주

와 6주의 차이를 보이지 않았다. 염증 세포의 구성 비율은 폐 섬유화 쥐와 비교할 때 림프구의 수가 50% 감소되어 있고, 이러한 결과가 3주와 6주 사이에 변화를 보이지 않았다.

이 연구를 통해서 가미보중익기탕과 가미좌귀음에 폐 섬유화 치료에 효과가 있음을 예상할 수 있다. 폐 섬유화의 초기 단계는 염증 세포의 폐포내 침착이며, 침착된 염증 세포가 섬유 세포의 유입을 유발하고 이로 인해서 폐 섬유화가 진행된다. 따라서 폐 섬유화의 진행을 막기 위해서는 염증 세포의 수를 감소하는 것이 중요하다. 가미보중익기탕과 가미좌귀음을 투여한 경우 투여하지 않은 군과 비교했을 때 50% 이상 염증 세포의 수를 감소하는 것이 이 연구를 통해서 증명되었다.

하지만 염증진행기간과 염증세포의 전체수를 비교해 보면 가미좌귀음을 사용한 실험군은 3주 와 6주째 정상군에 비해 총 세포수가 감소하였으나 가미보중익기탕을 사용한 경우는 3주째에 비해 오히려 6주째에 총 세포수가 증가한 것으로 보아 폐섬유화 질환군에 비해 치료효과는 있지만 효과의 지속성에 있어서는 가미좌귀음이 더 우수한 효과가 있는 것으로 생각된다.

폐 섬유화는 폐 실질내에 콜라겐의 다량 침착에 의한 호흡곤란을 유발하고 결국 호흡 부전에 의해서 사망을 하게 된다. 최근에는 폐 섬유화를 치료하기 위한 다양한 치료 약제의 개발과 그 원인을 밝히기 위해서 많은 노력을 하고 있다. Smith 등³⁾은 썬큐민(curcumin)이 TGF-beta 신호체계를 통해서 염증 세포와 콜라겐의 침착을 억제하고 이를 통해서 폐 섬유화의 진행 과정을 느리게 할 수 있다고 했다. Tanaka 등⁴⁾은 lecithinized superoxide dismutase(PC-SOD)가 블레오마이신에 의한 콜라겐의 침착과 하이드록시프롤린(hydroxyproline)을 감소시켜서 폐 섬유화를 억제한다고 발표하였다.

이 연구의 제한점으로는 위에서 언급한 것처럼 가미보중익기탕과 가미좌귀음이 어떤 기전을 통해서 폐 섬유화를 치료하는지 밝히지는 못했다는 것이다. 또한 두 처방 중 黃芪, 當歸, 枸杞子 芍藥 白朮, 陳皮, 丹蔘, 生地黃, 枸杞子, 山藥, 白茯苓, 防風, 白朮藥 등은 공통으로 사용되었다. 그러나 이번 연구를 기반으로 만성 질환에 흔히 사용하는 가미보중익기탕과 가미좌귀음이 어떤 신호체계를 통해서 폐 섬유화의 치료에 기여하는지에 대한 연구가 추가적으로 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서 가미보중익기탕과 가미좌귀음이 어떤 신호체계를 통해서 폐 섬유화를 억제하는지는 알 수 없지만 분명한 것은 폐 섬유화의 전구 단계인 염증 세포의 발생을 절반

으로 감소시켰고 이를 통해서 이 두 약제가 효과가 있음을 예측할 수 있다.

V. 結 論

1. 가미보중익기탕으로 치료를 한 경우 기관지 세척액 내의 총 세포수 변화는 정상과 비교할 때 증가되었지만 폐 섬유화 유발된 쥐와 비교하여 3주째 50% 정도 감소되고, 6주째도 감소하였으나 3주째보다는 6주째 오히려 총 세포수가 증가되었다.
2. 가미보중익기탕으로 치료 후 염증세포의 구성비율로 보면 3주째에 대식세포:림프구의 비율이 각각 91.3:8.6 이고, 6주째는 88.1:11.8 로 만성 염증세포인 림프구의 비율이 증가되었다.
3. 가미좌귀음으로 치료한 경우 총 세포수는 정상과 비교할 때 50% 증가되었지만 폐 섬유화 쥐와 비교할 때 50% 감소를 보였고, 3주와 6주의 차이를 보이지 않았다.
4. 가미좌귀음으로 치료한 경우 염증 세포의 구성은 대식세포: 림프구의 비율이 3주째 87.92: 12.08이고, 6주째 83.62: 15.38로 식세포와 림프구로만 구성되어 있으며, 폐 섬유화 쥐와 비교할 때 림프구의 수가 50% 감소되어 있다.

VI. 감사의 글

이 연구는 2008년도 원광대학교 교비 지원에 의해 수행되었습니다.

參 考 文 獻

1. Adamson IY, Bowden DH. The pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Pathol.* 1974;77:185-97.
2. Jones AW. Bleomycin lung damage: the pathology and nature of the lesion. *Br J Dis Chest.* 1978;72:321-6.
3. Smith MR, Gangireddy SR, Narala VR et al. Curcumin inhibits fibrosis-related effects in IPF fibroblasts and in mice following bleomycin-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2010; Jan 8[Epub ahead

- of print]
4. Tanaka K, Ishihara T, Azuma A et al. Therapeutic effect of lecithinized superoxide dismutase on bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2010;298:L348-60.
5. Shimaoka Y, Tajima S, Fujimori F et al. Effects of IS-741, a synthetic anti-inflammatory agent, on bleomycin-induced lung injury in mice. *Lung* 2009;187:331-9.
6. 李東垣. 東垣十種醫書. 서울. 대성문화사. 1980:48-51.
7. 박지수, 김윤희, 유동열. 보중익기탕가미가 새끼생쥐의 면역능에 미치는 영향. *대한한방소아과학회지.* 2001;15(2):15-30.
8. 장개빈. 경약전서. 대구. 동양종합통신교육원. 1978: 979, 1073.
9. 박영주, 박은정, 이해자, 박종익. 가미좌귀음의 알레르기성 기관지천식 반응 조절 효과. *대한한방소아과학회지.* 2004;18(2):31-48.
10. 이재성. 金銀花가 Bleomycin에 의한 肺纖維化에 미치는 影響. 경희대학교 대학원. 2004.
11. 류한천. 熟地黃이 Bleomycin에 의한 肺纖維化에 미치는 影響. 경희대학교 대학원. 2004.
12. 이경희. 黃芪가 C57BL/6J 생쥐의 Bleomycin유발 肺纖維化에 미치는 影響. 경희대학교 대학원. 2004.
13. 이병삼. 麥門冬이 C57BL/6J 생쥐의 Bleomycin유발 肺纖維化에 미치는 影響. 경희대학교 대학원. 2004.
14. 김현지, 전호가 Bleomycin에 의한 폐 섬유화에 미치는 영향. *대한한방소아과학회지.* 2008;22(2):37-49.
15. 武維屏, 田秀英. 中西醫臨床呼吸病學. 北京. 中國中醫藥出版社. 1998:217-9.
16. 張天嵩. 補氣通肺湯治療特發性肺纖維化12例. *浙江中醫雜誌.* 1999;34(2):54-5..
17. 崔紅生, 邱冬梅, 武維屏. 肺間質纖維化從絡病辨治探析. *Journal of Traditional Chinese Medicine.* 2003; 44(12):946-7.
18. 어수택. 폐 섬유화증의 병인 및 병태 생리. 결핵 및 호흡기 질환. 2003;52(2):167-77.
19. 陳永輝. 傷見呼吸係疾患中西醫結合診斷與治療. 北京. 中國醫藥科技出版社. 1998:243-51.
20. 성기원, 안영민, 안세영, 두호경. 육미지황탕 및 보중익기탕이 Rat의 피부섬유아세포 사구체메산지움세포 및 혈관내피세포의 노화지연에 미치는 영향. 2003; 24(3):551-60.
21. 신민교. 임상본초학. 서울. 영림사. 2004:458-9.