

Original Article / 원저

## 아토피 피부염 유발 NC/Nga mouse에서 도고 온천수 유황 성분의 효과

<sup>a,c</sup>장분희 · <sup>a,c</sup>고가연 · <sup>b,c</sup>안요찬 · <sup>a,c</sup>안택원  
<sup>a</sup>대전대학교 한의과대학 사상체질의학과  
<sup>b</sup>대전대학교 경영대학 병원경영학과  
<sup>c</sup>대전대학교 온천의학연구소

### Effect of DOGO phreatic water containing sulphur on Atopic Dermatitis in NC/Nga mouse

<sup>a,c</sup>Moon-Hee Jang · <sup>a,c</sup>Ga-Yeon Go · <sup>b,c</sup>Yo-Chan Ahn · <sup>a,c</sup>Taek-Won Ahn

<sup>a</sup>Dept. of Sasang Constitutional Medicine, College of Korean Medicine, Daejeon Univ.

<sup>b</sup>Dep. of Hospital Management, College of Business Administration, Daejeon Univ.

<sup>c</sup>Hot Spring Medicine Laboratory, Daejeon Univ.

#### Abstract

**Objectives** : The purpose of this study is to investigate the effects of DOGO phreatic water containing sulphur on Atopic Dermatitis in NC/Nga mouse.

**Methods** : We made DOGO phreatic water removed sulphur using Twin Alternating Sulfate Eater. After making atopic dermatitis caused by sensitizing NC/Nga mouse to DNCB(dinitrochlorobenzene), we made mouse swim in tanks each filled with distilled water, tap water, DOGO phreatic water(contain sulphur), DOGO phreatic water(remove sulphur) for 30minutes everyday. 3weeks later, we analyzed skin clinical score, total IgE levels(by ELISA), WBC differential counting(*Neutrophils*, *Monocytes*), absolute cell number of Neutrophil<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup>, CCR3 mRNA expressions(by Real-time PCR), IL-4, IFN- $\gamma$  production levels(by ELISA), histologic test(by H&E staining, toluidine blue staining).

**Results** : The results of making NC/Nga mouse induced atopic dermatitis swim in tanks filled with DOGO phreatic water(contain sulphur) are as follows.

© 2013 the Society of Korean Medical Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology

This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

1. Skin clinical scores were decreased significantly in comparison to control group.
2. Total IgG levels were decreased significantly in comparison to control group.
3. WBC differential counting(*Neutrophils, Monocytes*) were decreased significantly in comparison to control group.
4. Absolute cell number of Neutrophil<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup> were decreased significantly in comparison to control group.
5. CCR3 mRNA expressions were decreased significantly in comparison to control group.
6. IL-4, IFN- $\gamma$  production levels were decreased significantly in comparison to control group.
7. The epithelial tissue thickness, leucocytes infiltration, erythema, edema, excoriation, scaling, mast cells infiltrations in dorsal skin were decreased in comparison to control group.

**Conclusions :** These results indicate that DOGO phreatic water(contain sulphur) can be used for helping treat atopic dermatitis.

**Key words :** DOGO phreatic water; Sulphur; Atopic Dermatitis; NC/Nga mouse.

## 1. 서 론

아토피 피부염은 피부 건조증, 소양감, 홍반, 부종, 삼출, 가피 등을 특징적인 증상으로 동반하는 대표적인 알레르기성 질환이다<sup>1)</sup>. 아토피 피부염은 유전적 배경에서부터 음식에 대한 알레르기, 면역학적 이상, 피부장벽의 이상, 환경적, 사회적 인자 및 심인성 요인 등이 복합적으로 연관되어 나타나는 질환으로 면역학적 측면에서 발병 기전을 살펴보면 mast cell, T 세포, 호산구 등과 같은 여러 세포들과 CD4<sup>+</sup> T세포와 CD8<sup>+</sup> T세포 비율의 증가, Th2 매개 cytokine 간의 불균형, IgE 증가 등이 기전으로 알려져 있다<sup>2-4)</sup>. 현재까지 알려진 아토피 피부염 치료 방법인 스테로이드제나 항히스타민제는 장기간 사용시 부작용과 역시 값의 상승을 일으킴에 따라 아토피 피부염 치료의 대체 요법들에 대하여 연구가 활발히 진행 중이다<sup>5,6)</sup>. 아토피 피부염 치료의 대체 요법 이용실태에 대한 설문 조사에서 보면 200명의 조사 인원 중 156명(78.0%)이 대체 요법을 이용한 경험이 있는 것으로

나타났고, 그 중 115명(73.7%)이 온천, 목욕 요법을 이용해 본 것으로 나타났다<sup>7)</sup>.

온천이란 일종의 지하수로 지표에 자연 용출되거나 인공적인 착정 시추를 실시하여 끌어올린 지하수의 수온이 그 지역의 얇은 지층의 지하수 수온보다 높은 것<sup>8)</sup>을 말하며 이러한 온천수는 세포의 신진대사를 촉진하고 류마티오이드 관절염, 신경통, 골수염, 신 방광 질환, 대사성 질환 등에 효능이 있다고 알려져 있다<sup>9)</sup>. 또한, 온천수를 이용한 온천 요법은 건선과 아토피 피부염 등의 피부 질환의 치료에 많이 이용되는데 아직까지 피부 질환들이 호전되는 기전은 완전히 밝혀지지 않았다. 현재까지는 광천수의 효과와 목욕의 효과가 복합적으로 작용하여 피부 질환에 치료 효과가 있는 것으로 알려져 있다<sup>10)</sup>.

온천수는 대부분 황, 마그네슘, 셀레늄, 철, 리튬, 아연, 망간, 스트론튬 등으로 구성되어 있으며 이러한 구성들의 작용에 의하여 화학적인 효과를 나타낸다. 이 중 황은 유황수에서 유리 이온이나 결합 이온으로 존재하며 뜨거운 유황수는 항염증 작용, 각질분해 작용, 항소양 작용 등의 효과를 나타낸다. 또한, 황은 표피의 유리 산소와 반응하여 황과 이황화수소가 pentathionic acid로 변하여 항균 작용과 항진균 작용을 한다<sup>11)</sup>.

교신저자 : 안택원, 대전대학교 한의과대학 사상체질과  
충남 천안시 두정동 621번지 대전대부속천안한방병원  
(Tel : +82-41-521-7535, E-mail : twahn@dju.kr)  
• 접수 2013/7/5 • 수정 2013/7/30 • 채택 2013/8/6

충청남도 아산시 도고면 기곡리와 선장면 신성리에 있는 파라다이스 스파 도고 온천은 약알카리천, 약염천에 속하는 유황천으로 수온은 25~32.5℃이며 삼국시대 때 백제와 신라와 전투에서 부상당한 신라왕이 이곳에서 완치되었다는 구전이 있다<sup>12)</sup>.

이에 본 연구에서는 유황 성분이 포함된 도고 온천수의 아토피 피부염에 대한 치료 효과를 확인하기 위하여, 아토피 피부염을 발현시킨 NC/Nga mouse를 이용하여 도고 온천수와 탈유황 도고 온천수의 입욕수영을 통하여 피부발진 점수를 측정하고, 면역글로블린-E, 백혈구내 호중구 및 단핵구 빈도, 등 피부조직내 총 호중구 세포수, 등피부조직의 Eoxatin 2와 CCR3 mRNA 유전자 발현, 미장세포 배양 상층액에서 사이토카인 수준 측정, 등피부조직 변화 관찰 등을 통하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 실험

### 1. 재료

#### 1) 동물

아토피 피부염 병변을 관찰하기 위하여 수컷이며 7주령의 20~22g NC/Nga mouse(SLC, Inc, Japan)를 중앙실험동물에서 공급받았다. 동물은 실험 당일까지 고형사료(항생제 무첨가, 삼양사료 Co.)와 물을 충분히 공급하고 온도 22±2℃, 습도 55±15%, 12시간 light-dark cycle의 환경을 유지하며 1주간 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

동물실험의 윤리적, 과학적 타당성 검토 및 효율적인 관리를 위하여 대전대학교 동물실험윤리위원회(Institutional Animal Care and Use Committee : IACUC)의 승인(승인번호 : DJUARB2012-007)을 받았다.

#### 2) 온천수

① 명칭 : 파라다이스 스파도고 온천 원수, 파라다

이스 스파도고 온천원수를 쌍둥이 탱크 황산염 제거장치로 정수된 물

② 공급자 : 아산시청

③ 투여방법 : Water maze에서 30분간 매일 오전 11시에 수영

#### 3) 수돗물

① 명칭 : 대전대학교 한의과대학 수돗물

② 투여방법 : Water maze에서 30분간 매일 오전 11시에 수영

#### 4) 시약 및 기기

##### ① 시약

본 실험에 사용된 시약은 diethyl pyrocarbonate (DEPC), chloroform, trichloroacetic acid, isopropanol, Tris-HCl, KCl, MgCl<sub>2</sub>, 적혈구 용혈액(ACK lysis solution), DMEM 배양액, dulbecco's phosphate buffered saline(D-PBS), Sulforhodamin B(SRB), 2-isopropanol, Sodium dodecyl sulfate(SDS), antibiotics, 표준시료로 사용한 rutin과 quercetin은 Sigma사(USA) 제품을 사용하였으며, 우태아혈청(fetal bovine serum, FBS)은 Hyclone사(Logan, USA) 제품을, anti-CD3-PE(phycoerythrin), anti-CD4-FITC(fluorescein isothiocyanate), anti-B220-PE, anti-Gr-1-PE, anti-CD8-FITC, anti-CD3 mAb 등은 Pharmingen사(Torreyana, USA) 제품을, IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ , IL-13 ELISA kit는 BioSource 사(California, USA) 제품을, IgE ELISA kit는 SHIBAYAGI 사(Shibukawa, Japan) 제품을, 기타 일반 시약은 특급 시약을 사용하였다.

##### ② 기기

기기는 열탕추출기(대웅, DWT-1800T, Korea), 감압 증류장치(Rotary vacuum evaporator, BUCHI B-480, Switzerland), 동결 건조기

(freeze dryer, EYELA FDU-540, Japan), CO2 배양기(Forma scientific Co., U.S.A.), 원심분리기(한일과학, Korea), plate shaker(Lab-Line, U.S.A.), spectrophotometer (Shimadzu, Japan), Bio-freezer(Sanyo, Japan), Quantitative Real-Time PCR(Applied Biosystems, U.S.A.), ELISA leader(Molecular Devices, U.S.A.), HPLC(Waters Co. Milford, MA, USA) 등을 사용하였다.

## 2. 방법

### 1) 온천수 황산염 제거

쌍둥이 탱크 황산염 정수장치를 이용하여 정수 전 유황온천수(도고온천 유황성분 21.6 mg/l)를 황산염이 제거된 맑은 온천수를 제공하고 2500 ppm (mg/l)의 황산염 수준을 제거할 수 있다. 즉, 황산염 수준을 국제 EPA 표준 이하 및 미감지할 정도로 제거한다 (0.3 ppm Iron < 0.05 ppm Manganese).

### 2) 피부염 유도 및 시료처리

7주령의 NC/Nga mouse를 1주일 동안 적응시킨 후 NC/Nga mouse의 등에 귀 하단부에서부터 꼬리 상단부까지 전체를 제모하고 24시간 방치 후 1%의 DNCB(dinitrochlorobenzene)가 들어 있는 아세톤 : 올리브오일(3 : 1) 200  $\mu$ l를 제모 부위에 도포하고, 3일 후 2차 도포하였다. 1차 도포 후 7일째부터는, 1주일 3회씩 3주간 0.4% DNCB 용액 150  $\mu$ l를 재차 도포(10주령~13주령)하여 아토피 피부염을 유발시켰다.

### 3) 실험군 설정

NC/Nga mouse를 아무처리도 하지 않은 정상군, 등을 제모한 후 0.4% DNCB를 2주간 도포하고 증류수에서 3주간 오전 11시에서 30분간 입욕 수영 시킨 군을 대조군(CT), 등을 제모한 후 0.4% DNCB를 2

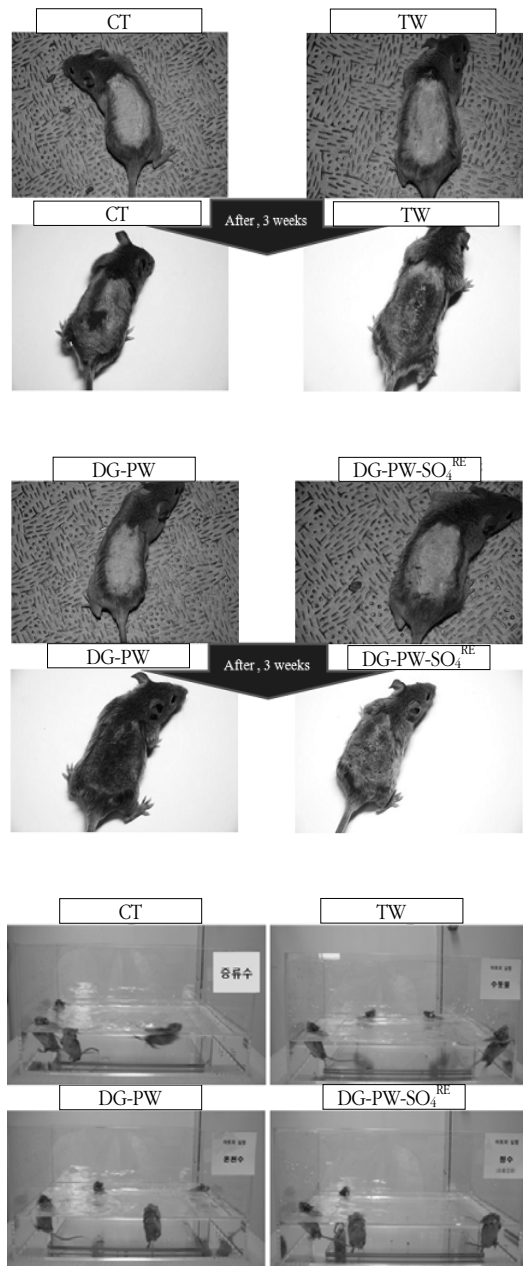


Fig. 1. Swimming of NC/Nga mouse models caused atopic dermatitis

CT : 0.4% DNCB + Distilled water swimming

TW : 0.4% DNCB + Tap water swimming

DG-PW : 0.4% DNCB + DOGO phreatic water swimming

DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup> : 0.4% DNCB + DOGO phreatic water sulphur remove swimming

주간 도포하고 수돗물에서 3주간 오전 11시에서 30분 간 입욕 수영을 시킨 군(TW), 등을 제모한 후 0.4% DNCB를 2주간 도포하고 도고 온천수에서 3주간 오전 11시에서 30분간 입욕 수영을 시킨 군(DG-PW), 등을 제모한 후 0.4% DNCB를 2주간 도포하고 유향 성분제거 도고 온천수에서 3주간 오전 11시에서 30분 간 입욕 수영을 시킨 군(DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup>)으로 나누어 설정하였다(Fig. 1).

#### 4) 피부발진 점수 측정

피부발진 육안 평가는 Yamamoto<sup>13)</sup>의 평가항목을 참고하여 소양을 동반한 홍반, 구진(살갓에 돋는 발진), 인설(비듬), 가피(딱지), 태선화 등의 증상을 0(없음), 1(경증), 2(중증), 3(고증)으로 개체마다 육안 평가하여 아토피 피부발진을 판단하였다.

#### 5) 채혈 및 면역글로블린-E 수준 측정

NC/Nga mouse의 후안와 정맥총에서 10주, 12주, 14주에 capillary tube를 이용하여 약 100  $\mu$ l의 혈액을 채혈한 후 원심분리기 6,500 rpm에서 20분간 원심분리한 후 30  $\mu$ l의 혈청을 분리하였다. 혈청은 취하여 -70°C에 냉동 보관하였고 NC/Nga mouse의 혈청 내 IgE 농도 측정은 ELISA로 IgE 수준을 측정하였다. 각 well에 NC/Nga mouse에서 10주, 12주, 14주에 채혈한 혈청 5  $\mu$ l(1/10 dilution)와 dilution buffer 45  $\mu$ l를 혼합하여 각 well에 분주하고, 2시간 동안 25°C 실온에서 방치한 후 2회 washing 완충용액으로 세척한 다음, biotin-conjugated anti IgE를 넣고 2시간 방치하였다. 그리고 다시 2회 수세 후 완충용액으로 세척한 다음 Avidin-HRP conjugated antibody 100  $\mu$ l를 처리하고 1시간 실온에서 방치한 후 다시 세척하였다. 또한 TMB 기질을 100  $\mu$ l씩 분주하고 암소에서 30분간 방치한 후 100  $\mu$ l의 stop 용액을 처리한 후 ELISA reader 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

#### 6) 혈액 중 백혈구와 호중구, 호산구 세포수의 측정

최종 실험종료 후 heparin (20 IU) 30  $\mu$ l 처리된 3 ml 주사기로 심장 혈액 0.8 ml를 채취하였다. 전혈을 바이오톡스텍(주)(청주, 충청북도)에 의뢰하여 혈액 중 백혈구와 호중구, 호산구의 총 세포수를 자동 혈액 분석기로 측정하였다.

#### 7) 등피부조직에서 quantitative real-time-PCR 분석

① NC/Nga mouse의 등 피부조직에서 RNA 분리  
Atopic dermatitis-like skin NC/Nga mouse의 등피부조직을 적출하여 각각에 RNAzol<sup>B</sup> 500  $\mu$ l를 넣고 용해될 때까지 homogenizer로 분쇄하였으며 이 조직분쇄 혼합 부유액에 클로로포름(CHCl<sub>3</sub>) 50  $\mu$ l를 첨가한 후 15초간 다시 혼합하였다. 이를 얼음에 15분간 방치한 후 13,000 rpm에서 원심분리한 후 약 200  $\mu$ l의 상층액을 회수하여 2-propanol 200  $\mu$ l와 동량 혼합 후 천천히 흔들고 얼음에서 15분간 방치하였으며, 이를 다시 13,000 rpm에서 원심 분리한 후 80% EtOH로 수세하고 3분간 vacuum pump에서 건조하여 RNA를 추출하였다. 추출한 RNA는 DEPC를 처리한 20  $\mu$ l의 증류수에 녹여 heating block 75°C에서 불활성화 시킨 후 first strand cDNA합성에 사용하였다.

#### ② 역전사-중합효소 연쇄반응

역전사 반응은 준비된 총 RNA 2  $\mu$ g을 DNase I(10 U/ $\mu$ l) 2U/tube를 37°C heating block에서 30분간 반응한 후 75°C에서 10 분 동안 변성시켰고, 이에 2.5  $\mu$ l 10 mM dNTPs mix, 1  $\mu$ l random sequence hexanucleotides(25 pmole/25  $\mu$ l), RNA inhibitor로서 1  $\mu$ l RNase inhibitor(20 U/ $\mu$ l), 1  $\mu$ l 100 mM DTT, 4.5  $\mu$ l 5 $\times$ RT buffer(250 mM Tris-HCl, pH 8.3, 375 mM KCl, 15 mM MgCl<sub>2</sub>)를 가한 후, 1  $\mu$ l

의 M-MLV RT(200 U/ $\mu$ )를 다시 가하고 DEPC 처리된 증류수로서 최종 부피가 20  $\mu$ 가 되도록 하였다. 이 20  $\mu$ 의 반응 혼합액을 잘 섞은 뒤 2,000 rpm에서 5초간 원심 침강하여 37°C heating block에서 60분 동안 반응시켜 first-strand cDNA를 합성한 다음, 95°C에서 5분 동안 방치하여 M-MLV RT(Moloney murine leukemia virus reverse transcriptase, Promega, USA)를 불활성화시킨 후 합성이 완료된 cDNA를 PCR에 사용하였다.

③ Real time quantitative RT-PCR

Real time quantitative PCR은 7500 Real-Time PCR system을 이용하여 수행하였으며 Mouse Olionucleotid의 염기배열은 다음과 같다.

Cytokine 유전자 발현은 SYBR<sup>®</sup> Green PCR Master mix를 사용하였고, 내부 기준은 GAPDH로 Taqman probe를 사용하였으며, primer의 최종농도가 200 nM이 되게 반응시켰다. CCR3와 Eotaxin mRNA 발현은 등피부조직에서 관찰하였고 cDNA를 합성하여 분석하였다. Real time quantitative PCR의 조건은 전변성은 2min at 50°C, 10min 94°C, 그리고 40 cycles을 0.15min at 95°C, 1 min at 60°C에서 수행하였다. hydrocortinsone 도포군과 야생화 추출물 투여군의 대조군은 내부 기준은 GAPDH를 사용하여 목표 그룹의 Quantitative PCR은  $y=x(1+e)^n(x$ :starting quantity,  $y$  : yield,  $n$  : number of cycles,  $e$  : efficiency)로 계산하여 RQ(relative quantitative)을 측정하였다.

Table 1. Primer Sequence

| Gene    | Primer  | Sequence                   |
|---------|---------|----------------------------|
| G3PDH   | Forward | 5' TGAAGCAGGCATCTGAGGG 3'  |
|         | Reverse | 5' CGAAGGTGGAAGAGTGGGAG 3' |
| CCR3    | Forward | 5' AGCCTAACCCGTGTGGAGGT 3' |
|         | Reverse | 5' GTGATCGGCITTTCTTGAGC 3' |
| Eotaxin | Forward | 5' ATGCCCAACAAGCAGAGAC 3'  |
|         | Reverse | 5' TGAGAGAACCAGGGAGCTGT 3' |

8) 비장세포 분리 및 사이토카인 측정

NC/Nga mouse 실험 14주 후에 실험을 종료하고 비장을 적출하여 100 mesh로 비장세포를 분리하였으며, 전날 CD3 mAb 1  $\mu$ g/ml을 96well plate에 코팅하여 4°C 냉장고에서 하루 밤을 보내게 한 다음 D-PBS로 2회 수세하였다. 분리한 비장세포는 ACK 용액으로 RBC를 제거한 후 DNCB extract가 코팅된 각각의 well에  $5 \times 10^5$  세포씩 5% FBS-DMEM 배양액에서 48시간 동안 배양한 후, 원심분리기 2,000 rpm에서 3분간 원심분리한 후 200  $\mu$ 의 배양상청액을 얻었으며 배양상청액내의 IL-4(BioSource, USA)와 IFN- $\gamma$  (BioSource, USA)의 수준 측정은 ELISA로 측정하였다. 각 well에 배양상청액 50  $\mu$ 를 분주하고, 2시간 동안 25°C 실온에서 방치한 후 2회 washing 완충용액으로 세척한 다음 biotin conjugated anti-IgE를 넣고 2시간 방치하였으며, 다시 2회 수세 후 완충용액으로 세척한 다음 Avidin-HRP conjugated antibody 100  $\mu$ 를 처리하고 1시간 실온에서 방치한 후 다시 세척하였다. TMB 기질을 100  $\mu$ 씩 분주하고 암소에서 30분간 방치한 후 100  $\mu$ 의 stop 용액을 처리한 후 ELISA reader 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

9) 비장세포에서 Th1/Th2 사이토카인 발현 변화

NC/Nga mouse로부터 비장을 적출하여 비장세포를 분리하고 T cell-specific mitogen인 CD3 mAb(BD, USA)와 함께 일정시간 배양한 후 배양액으로부터 Th1(IFN- $\gamma$ ), Th2 사이토카인(IL-4) 농도를 ELISA로 측정하였다. 아토피 피부염이 발생되면 모든 Th2 사이토카인이 CD3 mAb 자극에 의해 크게 증가하게 되며, 시험물질이 Th2 사이토카인을 감소시키는지 평가하였다.

10) 조직 분석

등 쪽 목 부분의 피부를 떼어내어 10% paraformaldehyde에서 24시간 동안 포르말린에 고정하였으며 그 조직을 파라핀으로 포맷하였고, 5  $\mu$ m 두께로 block

을 만들었다. 그 조직부분은 염증을 일으키는 표피, 진피, 각질세포, 호중구, 호산구, 그 외 다른 세포와 부종을 식별하는 hematoxyline / eosin(H&E) 염색과 비만세포를 염색하는 toluidine blue 염색으로 비만세포의 침윤을 광학현미경(x200, Nikon, Japan)으로 관찰하였다.

11) 통계 분석

각 실험군 결과값은 unpaired student's T-test 통계프로그램을 사용하여 통계 처리하였으며, p < 0.05 이하의 수준에서 유의성 검정을 실시하였다(\* : p < 0.05, \*\* : p < 0.01, \*\*\* : p < 0.001).

III. 성 적

1. 도고 온천수(DG-PW)와 유향성분 제거 도고 온천수(DG-PW-SO4<sup>RE</sup>)의 성분 비교

도고 온천수에서는 불소 3.3 mg/l, 황산이온 30 mg/l 검출 되었으며 pH7.8로 조사 되었다. 온천 원수를 쌍둥이 탱크 황산염 제거장치로 정수한 후 실시한 수질검사에서는 거의 모든 항목이 동일한 수치였으나 황산이온이 검출 되지 않았으며 pH8.1로 약간 상승 되었다(Fig. 2, 3).

명칭 : 대전대학교 한의과대학, 채수장소 : 파라다이스 스파도고 온천원수, 시행일 : 2012.11.20

| 수질기준초과항목          | 불소           | 검사 항목   | 기 준 | 검 사 결 과 | 검 사 항 목               | 기 준          | 검 사 결 과   |
|-------------------|--------------|---------|-----|---------|-----------------------|--------------|-----------|
| 1. 일반세균           | 100CFU/ml이하  |         |     |         | 30. 사염화탄소             | 0.002mg/l 이하 | 불검출       |
| 2. 총대장균군          | 불검출/100ml    | 불검출     |     |         | 31. 1,2-디브로모-3-클로로프로판 | 0.003mg/l 이하 | 불검출       |
| 3. 여시니아균          | 불검출/2L       | -       |     |         | 32. 유리잔류염소            | 4.0mg/l 이하   | -         |
| 4. 대장균/분원성 대장균군   | 불검출/100ml    | 불검출     |     |         | 33. 총트리할로메탄           | 0.1mg/l 이하   | -         |
| 5. 납              | 0.01mg/l 이하  | 불검출     |     |         | 34. 클로로포름             | 0.08mg/l 이하  | -         |
| 6. 불소             | 1.5mg/l 이하   | 3.3mg/l |     |         | 35. 브로모디클로로 메탄        | 0.03mg/l 이하  | -         |
| 7. 비소             | 0.01mg/l 이하  | 불검출     |     |         | 36. 디브로모클로로 메탄        | 0.1mg/l 이하   | -         |
| 8. 세레늄            | 0.01mg/l 이하  | 불검출     |     |         | 37. 클로랄하이드레이트         | 0.03mg/l 이하  | -         |
| 9. 수은             | 0.001mg/l 이하 | 불검출     |     |         | 38. 디브로모아세토니트릴        | 0.1mg/l 이하   | -         |
| 10. 시안            | 0.01mg/l 이하  | 불검출     |     |         | 39. 디클로로아세토니트릴        | 0.09mg/l 이하  | -         |
| 11. 크롬            | 0.05mg/l 이하  | 불검출     |     |         | 40. 트리클로로아세토니트릴       | 0.004mg/l 이하 | -         |
| 12. 암모니아성질소       | 0.5mg/l 이하   | 불검출     |     |         | 41. 할로아세틱에시드          | 0.1mg/l 이하   | -         |
| 13. 질산성질소         | 10mg/l 이하    | 불검출     |     |         | 42. 경도                | 1000mg/l 이하  | 64mg/l    |
| 14. 카드뮴           | 0.005mg/l 이하 | 불검출     |     |         | 43. 과망간산 칼륨 소비량       | 10mg/l 이하    | 0.4mg/l   |
| 15. 보론            | 1.0mg/l 이하   | 불검출     |     |         | 44. 냄새                | 무취           | 적         |
| 16. 페놀            | 0.005mg/l 이하 | 불검출     |     |         | 45. 맛                 | 무미           | 적         |
| 17. 다이아지논         | 0.02mg/l 이하  | 불검출     |     |         | 46. 돌                 | 1mg/l 이하     | 불검출       |
| 18. 파라티온          | 0.06mg/l 이하  | 불검출     |     |         | 47. 색도                | 5도이하         | 1         |
| 19. 페니트로티온        | 0.04mg/l 이하  | 불검출     |     |         | 48. 세 제 (음이온계면활성제)    | 0.5mg/l 이하   | 불검출       |
| 20. 카바릴           | 0.07mg/l 이하  | 불검출     |     |         | 49. 수소이온농도            | 5.8~8.5      | 7.8       |
| 21. 1,1,1-트리클로로에탄 | 0.1mg/l 이하   | 불검출     |     |         | 50. 아연                | 3mg/l 이하     | 0.004mg/l |
| 22. 테트라클로로에틸렌     | 0.01mg/l 이하  | 불검출     |     |         | 51. 염소이온              | 250mg/l 이하   | 19mg/l    |
| 23. 트리클로로 에틸렌     | 0.03mg/l 이하  | 불검출     |     |         | 52. 중발잔유물             | -            | -         |
| 24. 디클로로메탄        | 0.02mg/l 이하  | 불검출     |     |         | 53. 철                 | 0.3mg/l 이하   | 0.05mg/l  |
| 25. 벤젠            | 0.01mg/l 이하  | 불검출     |     |         | 54. 망간                | 0.3mg/l 이하   | 0.020mg/l |
| 26. 톨루엔           | 0.7mg/l 이하   | 불검출     |     |         | 55. 탁도                | 1 NTU이하      | 0.28      |
| 27. 에틸벤젠          | 0.3mg/l 이하   | 불검출     |     |         | 56. 황산이온              | 200mg/l 이하   | 30mg/l    |
| 28. 크실렌           | 0.5mg/l 이하   | 불검출     |     |         | 57. 알루미늄              | 0.2mg/l 이하   | 불검출       |
| 29. 1,1-디클로로 에틸렌  | 0.03mg/l 이하  | 불검출     |     |         | 58. 1,4-다이옥산          | 0.05mg/l 이하  | 불검출       |

본 성적서는 의뢰된 가검물에 관한 성적이며, 의뢰 목적 이외의 용도에는 사용할 수 없습니다.

Fig. 2. DOGO phreatic water component

명칭 : 대전대학교 한의과대학, 채수장소 : 파라다이스 스파도고 온천원수, 시행일 : 2012.11.20

| 수질기준초과항목          | 기준           | 검사결과    | 검사항목                  | 기준           | 검사결과     |
|-------------------|--------------|---------|-----------------------|--------------|----------|
| 1. 일반세균           | 100CFU/ml이하  |         | 30. 사염화탄소             | 0.002mg/l 이하 | 불검출      |
| 2. 총대장균군          | 불검출/100ml    | 불검출     | 31. 1,2-디브로모-3-클로로프로판 | 0.003mg/l 이하 | 불검출      |
| 3. 여시니아균          | 불검출/2L       | -       | 32. 유리잔류염소            | 4.0mg/l 이하   | -        |
| 4. 대장균/분원성 대장균군   | 불검출/100ml    | 불검출     | 33. 총트리할로메탄           | 0.1mg/l 이하   | -        |
| 5. 납              | 0.01mg/l 이하  | 불검출     | 34. 클로로포름             | 0.08mg/l 이하  | -        |
| 6. 불소             | 1.5mg/l 이하   | 3.3mg/l | 35. 브로모디클로로 메탄        | 0.03mg/l 이하  | -        |
| 7. 비소             | 0.01mg/l 이하  | 불검출     | 36. 디브로모클로로 메탄        | 0.1mg/l 이하   | -        |
| 8. 세레늄            | 0.01mg/l 이하  | 불검출     | 37. 클로랄하이드레이트         | 0.03mg/l 이하  | -        |
| 9. 수은             | 0.001mg/l 이하 | 불검출     | 38. 디브로모아세토니트릴        | 0.1mg/l 이하   | -        |
| 10. 시안            | 0.01mg/l 이하  | 불검출     | 39. 디클로로아세토니트릴        | 0.09mg/l 이하  | -        |
| 11. 크롬            | 0.05mg/l 이하  | 불검출     | 40. 트리클로로아세토니트릴       | 0.004mg/l 이하 | -        |
| 12. 암모니아성질소       | 0.5mg/l 이하   | 불검출     | 41. 할로아세틱에시드          | 0.1mg/l 이하   | -        |
| 13. 질산성질소         | 10mg/l 이하    | 불검출     | 42. 경도                | 1000mg/l 이하  | 64mg/l   |
| 14. 카드뮴           | 0.005mg/l 이하 | 불검출     | 43. 과망간산 칼륨 소비량       | 10mg/l 이하    | 0.6mg/l  |
| 15. 보론            | 1.0mg/l 이하   | 불검출     | 44. 냄새                | 무취           | 적        |
| 16. 페놀            | 0.005mg/l 이하 | 불검출     | 45. 맛                 | 무미           | 적        |
| 17. 다이아진은         | 0.02mg/l 이하  | 불검출     | 46. 돌                 | 1mg/l 이하     | 불검출      |
| 18. 파라티몬          | 0.06mg/l 이하  | 불검출     | 47. 색도                | 5도이하         | 1        |
| 19. 페니트로티온        | 0.04mg/l 이하  | 불검출     | 48. 세 제 (음이온계면활성제)    | 0.5mg/l 이하   | 불검출      |
| 20. 카바릴           | 0.07mg/l 이하  | 불검출     | 49. 수소이온농도            | 5.8~8.5      | 8.1      |
| 21. 1,1,1-트리클로로에탄 | 0.1mg/l 이하   | 불검출     | 50. 아연                | 3mg/l 이하     | 불검출      |
| 22. 테트라클로로에틸렌     | 0.01mg/l 이하  | 불검출     | 51. 염소이온              | 250mg/l 이하   | 19mg/l   |
| 23. 트리클로로 에틸렌     | 0.03mg/l 이하  | 불검출     | 52. 중발잔유물             | -            | -        |
| 24. 디클로로메탄        | 0.02mg/l 이하  | 불검출     | 53. 철                 | 0.3mg/l 이하   | 0.07mg/l |
| 25. 벤젠            | 0.01mg/l 이하  | 불검출     | 54. 망간                | 0.3mg/l 이하   | 불검출      |
| 26. 톨루엔           | 0.7mg/l 이하   | 불검출     | 55. 탁도                | 1 NTU이하      | 0.2      |
| 27. 에틸벤젠          | 0.3mg/l 이하   | 불검출     | 56. 황산이온              | 200mg/l 이하   | 불검출      |
| 28. 크실렌           | 0.5mg/l 이하   | 불검출     | 57. 알루미늄              | 0.2mg/l 이하   | 불검출      |
| 29. 1,1-디클로로 에틸렌  | 0.03mg/l 이하  | 불검출     | 58. 1,4-다이옥산          | 0.05mg/l 이하  | 불검출      |

본 성적서는 의뢰된 가검물에 한한 성적이며, 의뢰 목적 이외의 용도에는 사용할 수 없습니다.

Fig. 3. DOGO phreatic water sulphur remove component

2) 도고 온천수(DG-PW)와 유황성분 제거 도고 온천수(DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup>)에 의한 피부발진 점수 측정

대조군(CT)의 피부발진 점수는 DNCB를 도포한 후 계속 증가하였고, 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW)은 대조군(CT)에 비하여 28.3% 이상 유의성 있게(p < 0.01) 감소하였다. 유황성분을 제거한 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup>)과 수돗물에서 입욕 수영 시킨 군(TW)에서는 대조군(CT)에 비하여 차이가 나타나지 않았다(Fig. 4).

3) 도고 온천수(DG-PW)와 유황성분 제거 도고 온천수(DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup>)에 의한 면역글로블린-E 수준 측정

실험종료 후 10주령, 12주령, 15주령에서 채혈하여 혈청 내 IgE 수준을 측정한 결과, 10주령 NC/Nga mouse에서 자연적으로 증가가 되고 DNCB를 도포한 대조군(CT)은 15주에서 DNCB를 도포하지 않은 정상군보다 약 37% 이상 IgE 수준이 증가 되었다. 최종 15주에서는 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW)이 대조군(CT)에 비하여 21.7% 이상 유의



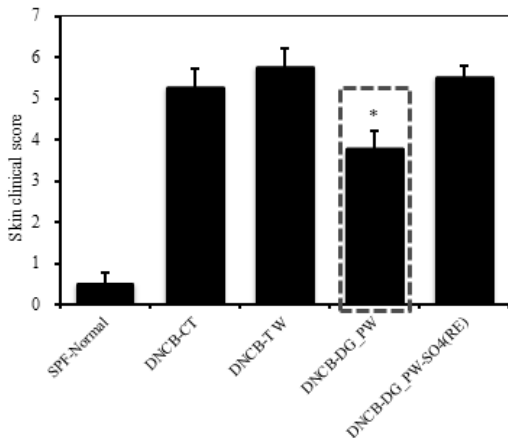


Fig. 4. Skin clinical score of NC/Nga mouse

Skin clinical score of NC/Nga mouse was evaluated by referring Yamato's way. The score was shown by adding up each subsections score. Subsections were divided into 5 (erythema / hemorrhage, dryness / scarring, excoriation / edema / erosion, lichenification), then each subsections got scored 0 to 3 following none(0), mild(1), moderate(2), severe(3). The results represent the mean ± S.E. Statistically significant value was calculated by compared with control group by student's T-test (\* : p < 0.05, \*\* : p < 0.01, \*\*\* : p < 0.001).  
 DNCB-CT : 0.4% DNCB + Distilled water swimming  
 DNCB-TW : 0.4% DNCB + Tap water swimming  
 DNCB-DG-PW : 0.4% DNCB + DOGO phreatic water swimming  
 DNCB-DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup> : 0.4% DNCB + DOGO phreatic water sulphur remove swimming

성 있게(p < 0.01) 감소하였다. 유허성분을 제거한 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup>)과 수돗물에서 입욕 수영 시킨 군(TW)에서는 대조군(CT)에 비하여 차이가 나타나지 않았다(Fig. 5).

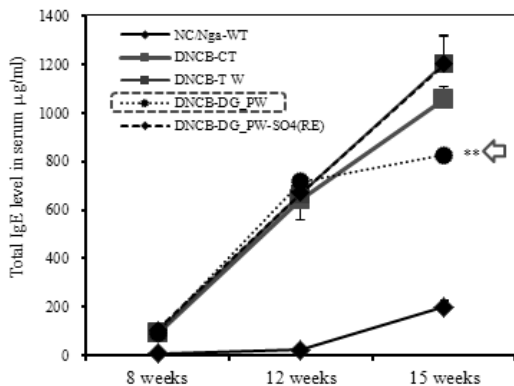


Fig. 5. Total IgE levels of NC/Nga mouse

After age of 10, 12 and 15 weeks NC/Nga mice were treated with swimming in each tanks, total IgE levels were checked in serum, Total IgE levels were measured by ELISA. The results represent the mean ± S.E. Statistically significant value was calculated by compared with control group by student's T-test (\* : p < 0.05, \*\* : p < 0.01, \*\*\* : p < 0.001).  
 DNCB-CT : 0.4% DNCB + Distilled water swimming  
 DNCB-TW : 0.4% DNCB + Tap water swimming  
 DNCB-DG-PW : 0.4% DNCB + DOGO phreatic water swimming  
 DNCB-DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup> : 0.4% DNCB + DOGO phreatic water sulphur remove swimming

#### 4) 도고 온천수(DG-PW)와 유허성분 제거 도고 온천수(DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup>)에 의한 백혈구내 호중구 및 단핵구 빈도 측정

실험종료 후 채혈하여 WBC 내의 호중구 빈도(%)를 측정된 결과, DNCB를 도포하지 않은 정상군에 비하여 대조군(CT)이 호중구 및 단핵구 빈도(%)가 증가 하였다. 도고온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW)은 WBC 내의 호중구 및 단핵구 빈도(%)가 대조군(CT)에 비하여 각각 35%(p < 0.01)와 38.4%(p < 0.05) 이상 유의성 있게 감소하였다. 유허성분을 제거한 도고온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup>)과 수돗물에서 입욕 수영 시킨 군(TW)에서는 대조군(CT)에 비하여 차이가 나타나지 않았다(Fig. 6).

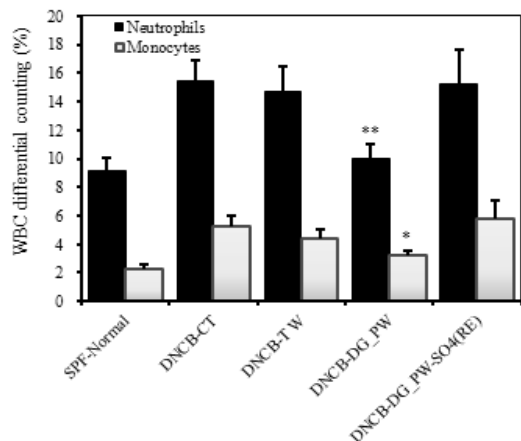


Fig. 6. WBC differential counting(Neutrophils, Monocytes) of NC/Nga mouse

After NC/Nga mice of each groups were treated with swimming in each tanks, WBC differential counting (Neutrophils, Monocytes) were checked in serum,

The results represent the mean±S.E. Statistically significant value was calculated by compared with control group by student's T-test(\* : p<0.05, \*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001).

DNCB-CT : 0.4% DNCB + Distilled water swimming  
 DNCB-TW : 0.4% DNCB + Tap water swimming  
 DNCB-DG-PW : 0.4% DNCB + DOGO phreatic water swimming  
 DNCB-DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup> : 0.4% DNCB + DOGO phreatic water sulphur remove swimming

5) 도고 온천수(DG-PW)와 유향성분 제거 도고 온천수(DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup>)에 의한 등피부조직 내 Neutrophil+Gr-1+ MSC의 총세포수 측정

실험종료 후 혈액에서 PBMC와 등피부조직에서 세포를 분리하여 Neutrophil<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup> MSC의 총세포수를 측정한 결과, DNCB를 도포하지 않은 정상군에 비하여 대조군(CT)의 Neutrophil<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup> MSC의 총세포수가 현저하게 증가하였다. 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW)은 Neutrophil<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup> MSC의 총세포수가 대조군(CT)에 비하여 48.4% 이상 유의성 있게(p<0.01) 감소하였다. 유향성분을 제거한 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup>)과 수돗물에서 입욕 수영 시킨 군(TW)에서는 대조군(CT)에

비하여 차이가 나타나지 않았다(Fig. 7).

6) 도고 온천수(DG-PW)와 유향성분 제거 도고 온천수(DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup>)에 의한 등피부조직 Eoxatin 2와 CCR3 mRNA 유전자 발현 분석

실험종료 후 등피부조직에서 세포를 분리하여 Eoxatin 2와 CCR3 mRNA 유전자 발현을 분석한 결과, DNCB를 도포하지 않은 정상군에 비하여 대조군(CT)이 Eoxatin 2와 CCR3 mRNA 유전자 발현이 현저하게 증가하였다. 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW)은 Eoxatin 2와 CCR3 mRNA 유전자 발현이 대조군(CT)에 비하여 각각 유의성 있게(p<0.001) 감소하였다. 유향성분을 제거한 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup>)과 수돗물에서 입욕 수영 시킨 군(TW)에서는 대조군(CT)에 비하여 차이가 나타나지 않았다(Fig. 8).

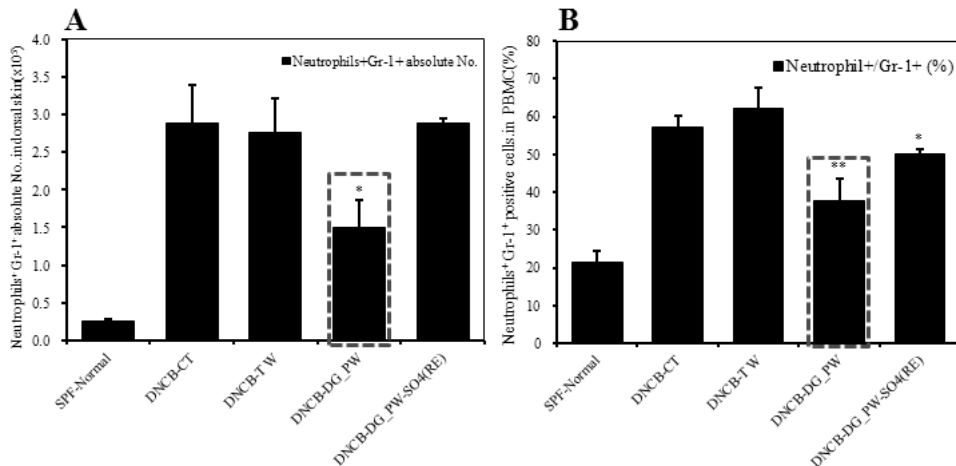


Fig. 7. Neutrophil<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup> absolute cells number in dorsal skin of NC/Nga mouse

NC/Nga mice were sacrificed absolute cell number of Neutrophil<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup> were checked in dorsal skin. The results represent the mean±S.E. Statistically significant value was calculated by compared with control group by student's T-test(\* : p<0.05, \*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001).

DNCB-CT : 0.4% DNCB + Distilled water swimming  
 DNCB-TW : 0.4% DNCB + Tap water swimming  
 DNCB-DG-PW : 0.4% DNCB + DOGO phreatic water swimming  
 DNCB-DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup> : 0.4% DNCB + DOGO phreatic water sulphur remove swimming

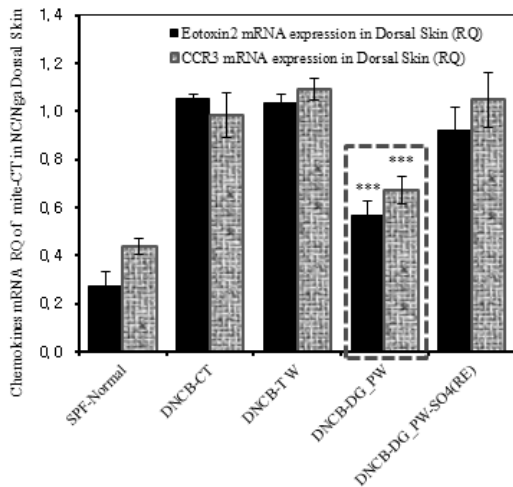


Fig. 8. Eoxatin 2, CCR3 mRNA expression in dorsal skin of NC/Nga mouse

NC/Nga mice were sacrificed Eoxatin 2, CCR3 mRNA expressions were checked in dorsal skin. Eoxatin 2, CCR3 mRNA expressions were analyzed by Real-time PCR. The results represent the mean  $\pm$  S.E. Statistically significant value was calculated by compared with control group by student's T-test (\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$ ).  
 DNCB-CT : 0.4% DNCB + Distilled water swimming  
 DNCB-TW : 0.4% DNCB + Tap water swimming  
 DNCB-DG-PW : 0.4% DNCB + DOGO phreatic water swimming  
 DNCB-DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup> : 0.4% DNCB + DOGO phreatic water sulphur remove swimming

7) 도고 온천수(DG-PW)와 유허성분 제거 도고 온천수(DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup>)에 의한 비장세포 배양 상층액에서 사이토카인 수준 측정

실험종료 후 비장세포를 분리하여 anti-CD3로 자극하며 48시간 배양 후 비장세포 배양 상층액에서 IL-4와 IFN- $\gamma$ 의 생산량을 분석한 결과, DNCB를 도포하지 않은 정상군에 비하여 대조군(CT)에서 IL-4와 IFN- $\gamma$ 의 생산량이 현저하게 증가하였다. 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW)은 IL-4와 IFN- $\gamma$ 의 생산량이 대조군(CT)에 비하여 각각 유의성 있게( $p < 0.001$ ) 감소하였다. 유허성분을 제거한 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군 (DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup>)과 수돗물에서 입욕 수영 시킨 군(TW)에서는 대조군(CT)에 비하여 차이가 나타나지 않았다(Fig. 9).

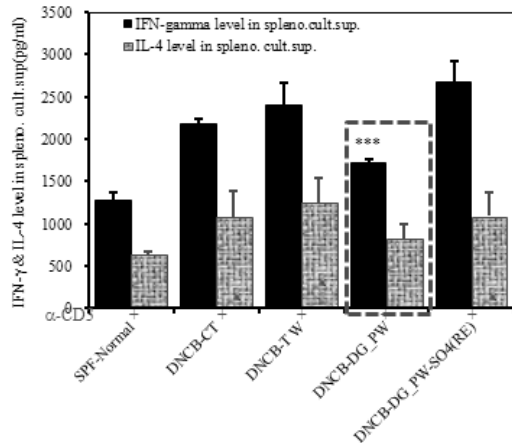


Fig. 9. IL-4, IFN- $\gamma$  production of NC/Nga mouse

NC/Nga mice were sacrificed IL-4, IFN- $\gamma$  production levels were checked in spleen cell. IL-4, IFN- $\gamma$  production levels were measured by ELISA. The results represent the mean  $\pm$  S.E. Statistically significant value was calculated by compared with control group by student's T-test(\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$ ).  
 DNCB-CT : 0.4% DNCB + Distilled water swimming  
 DNCB-TW : 0.4% DNCB + Tap water swimming  
 DNCB-DG-PW : 0.4% DNCB + DOGO phreatic water swimming  
 DNCB-DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup> : 0.4% DNCB + DOGO phreatic water sulphur remove swimming

8) 도고 온천수(DG-PW)와 유허성분 제거 도고 온천수(DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup>)에 의한 등피부조직 검사

실험 종료 후 등피부를 절단하여 H&E 염색 하여 분석한 결과, 정상군에 비하여 대조군 (CT)의 상피조직이 부종으로 현저하게 확장되었고 leucocytes의 침윤, erythema, edema, excoriation, scaling도 보이고 있다. 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW)과 유허성분 제거 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군 (DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup>)은 대조군(CT)에 비하여 상피조직의 두께가 현저하게 줄었고, leucocytes의 침윤 및 erythema, edema, excoriation, scaling 등은 보이지 않아 부종이 거의 사라진 것을 알 수 있다. 유허성분을 제거한 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군 (DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup>)과 수돗물에서 입욕 수영 시킨 군 (TW)에서는 대조군(CT)에 비하여 차이가 나타나지

않았다.

또한 등피부에 침윤된 비만세포를 관찰하기 위하여 toluidine blue 염색 하여 분석한 결과, 정상군에 비하여 대조군(CT)의 비만세포가 현저하게 증가되었고, 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW)은 대조군(CT)에 비하여 비만세포가 거의 사라진 것을 알 수 있다. 유향성분을 제거한 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup>)과 수돗물에서 입욕 수영 시킨 군(TW)에서는 대조군(CT)에 비하여 차이를 나타내지 않았다(Fig. 10).

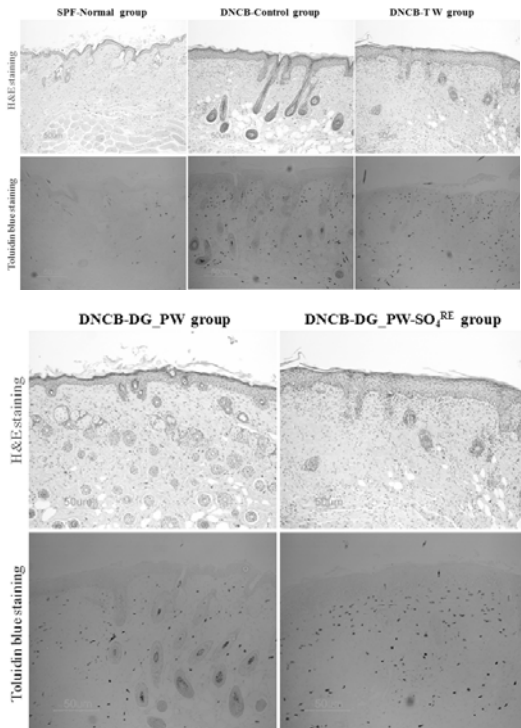


Fig. 10. Histologic test in dorsal skin of NC/Nga mouse  
NC/Nga mice were sacrificed, and dorsal skin were processed for histology and stained with Hematoxylin-Eosin & Toluidine Blue.

DNCB-CT : 0.4% DNCB + Distilled water swimming  
DNCB-TW : 0.4% DNCB + Tap water swimming  
DNCB-DG-PW : 0.4% DNCB + DOGO phreatic water swimming  
DNCB-DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup> : 0.4% DNCB + DOGO phreatic water sulphur remove swimming

#### Ⅳ. 고 찰

아토피 피부염은 가려움증을 동반하며 증상의 호전과 악화를 반복하는 대표적인 만성 염증성 피부질환이다<sup>14)</sup>. 국내에서 보고된 아토피 질환의 유병률은 천식, 알레르기와 함께 환경성 질환으로 알려지며 수치가 계속해서 증가하고 있다. 어린이에서는 10~30%의 유병률을 보이며 어른에서는 1~3%의 유병률을 보이며, 최근 유소아의 유병률이 2~3배 증가함과 동시에 성인에게도 꾸준히 증가하고 있는 추세이다<sup>15,16)</sup>.

아토피 피부염은 유전적 배경에서부터 음식에 대한 알레르기, 면역학적 이상, 피부장벽의 이상, 환경적, 사회적 인자 및 심인성 요인 등이 복합적으로 연관되어 나타나는 질환으로 아직 그 원인이 명확하게 규명되어 있지 않아 치료가 어려운 질환이다. 여러 가지 복합적인 원인들 중 면역학적 측면에서 살펴보면 자연 T세포에서 분화된 Th2 세포들은 IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 등에 의해 B세포에서 IgE 생산을 촉진하고 비만세포를 탈과립화 시키며, 호산구를 활성화시킨다. 이로 인해 혈액내 IgE 함량이 증가되고 히스타민의 농도가 증가하여 각종 염증 반응들이 진행되게 되는 것이다<sup>17)</sup>.

이러한 아토피 피부염에 대한 치료 방법으로 스테로이드제, 항히스타민제, 면역 억제제가 사용되고 있다. 하지만 이는 실제 염증을 치료하는 것이 아니라 증상을 억제하는 작용을 하며 반복적인 장기간 사용으로 인하여 부작용과 역치 값의 상승을 일으키고 있다. 따라서 이러한 치료법 외에 대체 요법에 대한 연구도 현재 활발히 진행 중이다<sup>5,6)</sup>.

현재 아토피 피부염 치료에 한방 치료도 많이 이용되고 있으며, 한약재 및 특정 성분을 이용하여 도포나 경구 투여를 통해 아토피 피부염 유도 동물모델에서 그 효능이 확인되고 있다. 단일 약제인 홍삼<sup>18)</sup>이나 당제인 소풍양제탕<sup>19)</sup>의 경구 투여를 통하여 IgE 혈청 농도 및 사이토카인 농도가 감소되는 것을 볼 수 있으며, 지황<sup>20)</sup>을 연고로 조제하여 도포하여 히스타민의

혈청 농도 및 사이토카인 농도가 감소되는 것을 볼 수 있으며, 생강나무 추출물<sup>21)</sup> 분말 도포를 통하여 IgE와 히스타민의 혈청 농도 및 사이토카인의 농도가 감소되는 연구 결과를 볼 수 있다. 이러한 IgE 농도, 히스타민 농도, 사이토카인 농도 등의 감소는 아토피 피부염 치료에 본 한약제제들이 유의한 효과를 나타내고 있음을 보여주고 있다.

아토피 피부염 치료의 대체 요법 이용실태에 대한 설문 조사에서 보면 200명의 조사 인원 중 156명(78.0%)이 대체 요법을 이용한 경험이 있는 것으로 나타났고, 그 중 115명(73.7%)이 '온천, 목욕 요법', 17명(10.9%)이 '식이요법', 14명(9.0%)이 '한약'을 이용해 본 것으로 나타났다. 대체 요법을 이용한 경험이 있는 156명에서 치료 효과를 분석한 결과 101명(64.7%)이 '좋다', 20명(12.8%)이 '나쁘다', 18명(11.5%)이 '모르겠다', 17명(10.9%)이 '보통이다'로 대체적으로 치료 효과가 좋다고 생각하는 것으로 나타났다<sup>7)</sup>. 또다른 아토피 피부염 환자의 대체의학 이용 실태에 관한 연구에서도 보면 온천 요법, 목욕 요법이 대부분을 차지하는 결과를 보이고 있다<sup>22)</sup>.

아토피 피부염 치료의 대체 요법으로 많이 이용되는 온천욕은 자연에서 유래된 일정 온도의 광천수를 이용한 치료법<sup>23)</sup>으로 온천학상의 좁은 뜻에서의 온천은 물리, 화학적으로 보통의 물과는 성질이 다른 천연의 특수한 물이 땅속에서 지표로 나오는 현상<sup>24)</sup>을 말하며, 1981년 3월 2일 법률 제 3377호로 제정 공포된 온천법 제 2조에서 「온천이라 함은 지하로부터 용출되는 25℃ 이상의 온수로서 그 성분이 인체에 해롭지 아니한 것을 말한다.」 라고 정의하고 있다<sup>25)</sup>.

고문헌을 살펴보면 삼국시대 이전부터 온천욕을 하였음을 알 수 있는데, 온천에 관한 첫 기록은 고구려 사천왕(서리 286년)의 아우가 온천 목욕을 하였다는 『東史綱目』의 기록이 있으며, 고려 목종 6년(1003)에 한언공에게 온천욕을 권하였고, 공양왕 2년(1390)에 이성계의 관문은정에 요양기록, 1400년 평주온천에 요양기록 등이 있다<sup>12)</sup>. 또한 『朝鮮王朝實錄』에는

태조와 태종이 질병 치료 및 보양을 위해 자주 평산 온천과 유성 온천을 여러 차례 순행한 기록과 세종대왕이 세종 15년, 23년, 25년 3차례에 걸쳐 온천을 다녀온 기록이 있다<sup>26)</sup>.

이렇듯 예부터 사용된 온천의 효능에 대하여 살펴보면 온천요법의 효과는 화학적, 물리적, 열적, 면역적 관점에서 설명되어 질 수 있다. 화학적 효과는 광천수의 구성 성분과 직접적으로 연관이 있으며 황은 유황수에서 유리이온이나 결합 이온으로 존재하는데 피부에서 황 이온은 아미노산인 시스테인과 시스테인의 대사 물질과 주로 반응을 하며 뜨거운 유황수는 항염증 작용, 각질분해 작용, 항소양 작용, 항균 작용, 항진균 작용을 한다<sup>11)</sup>. 마그네슘은 건선 치료 작용, 항암 작용, 혈관 확장 작용 등의 효능<sup>27-29)</sup>이 있으며 셀레늄은 과량의 경우 독성이 있으나 소량의 경우 DNA 합성과 세포 성장을 촉진하며 항산화제, 항염증제, 자외선 A,B에 대한 보호제의 작용을 한다<sup>30)</sup>. 이외에도 철, 리튬, 아연, 망간, 스트론튬 등의 성분들에 의한 화학적 작용이 있다.

열적 효과 측면에서 살펴보면 온열은 혈관 확장을 일으키며 혈액 순환을 촉진하고 혈압을 낮추며 통증의 역치를 증가시켜 통증을 감소시키며, 면역 억제 효과 및 항염증 효과를 가지 있다<sup>31,32)</sup>.

물리적 효과 측면에서 살펴보면 온천 요법은 근육 긴장도를 감소시키고 관절 운동성을 증가시키며 통증 강도를 감소시킨다. 온천수에 몸을 담그는 것과 수압 마사지는 증가된 부력과 수압에 의해 수분과 염분의 이뇨, 혈액 희석, 심장에서의 혈액 유출량의 증가 등의 생리적인 변화를 가지고 온다<sup>33)</sup>.

면역학적 관점에서 살펴보면 유황수는 정상 피부의 T 림프구와 아토피 환자들에서 얻은 T 림프구의 증식을 모두 억제할 수 있다<sup>34)</sup>. 또한 유황수는 다양한 사이토카인의 생성과 유리를 억제할 수 있으며 특히 Th1 림프구에서 유리되는 IL-2와 IFN- $\gamma$ 의 분비를 억제하며, 어떤 온천수는 아토피 환자들에서 호염기구의 탈과립화를 억제할 수 있다<sup>35)</sup>.

한의학에서 온천 요법의 원리는 “蓋水爲 萬化之源”, “其體純陰, 其用純陽”, “水居即營竭”이란 한 것에서 찾아볼 수 있다. 인체 장부 氣機의 乘降出入이 水의 濡潤 작용에, 氣血津液은 水의 滋營 작용에 말미암은 것으로 마시는 것의 대부분은 성미가 甘平하며 모두 補陽의 효과가 있으며, 온천은 性味가 辛熱하고 약간의 독이 있어 온천욕을 하면 疥癬과 瘡毒을 제거할 수 있고, 溫通經絡, 活暢氣血, 化癥舒筋, 精神愉快的 효능이 있다고 나와 있다<sup>36)</sup>. 이는 한의학에서의 온천 속의 화학적 성질에 대한 인식으로 온천의 피부질환과 통증질환에 대한 치료 효능을 나타낸다. 『東醫寶鑑·水品論』에서는 “主諸風筋骨攣縮 及皮膚頑痺 手足不遂 大風 疥癬者入浴 浴乾當虛憊 可與藥食 補養 溫泉 性熱有毒 切不可飲 患疥癩 及楊梅瘡者 飽食 入池 久浴 得汗出乃止 旬日諸瘡皆愈 下有硫黃 卽令水熱 硫黃主諸瘡病 水亦宜然 水有硫黃臭 故愈風冷爲上”이라 하여 온천수의 성질과 용도에 대해서 설명을 하고 있다<sup>37)</sup>.

온천에 관한 연구로는 차 등<sup>9)</sup>, 김 등<sup>38)</sup>의 온천에 대한 문헌고찰에 대한 연구가 있으며 최 등<sup>39)</sup>, 신 등<sup>40)</sup>의 온천 요법의 통증 질환에 대한 연구가 진행되어져 있다. 온천수를 이용한 온천 요법은 건선과 아토피 피부염 등의 피부 질환의 치료에 많이 이용되어 있지만 아직 까지 피부 질환들이 호전되는 기전은 완전히 밝혀 지지 않았으며 이에 대한 연구도 미미한 실정이며, 현재까지는 광천수의 효과와 목욕의 효과가 복합적으로 작용하여 피부 질환에 치료 효과가 있는 것으로 알려져 있다<sup>10)</sup>.

최근 온천에 관한 연구로는 고온 알칼리성 산화규소 나트륨형 단순천으로 알려진 수안보온천에서 아토피피부염의 동물모델인 Nc/Nga mouse로 입욕요법을 실시하여 수안보온천수에 의한 입욕요법이 아토피피부염환자에서 임상증상과 피부장벽기능을 호전시키며 피부염증을 감소시킴을 보여주는 연구가 있다. 여기에서는 온천수가 가지는 보습작용 뿐만 아니라, 피부면역학적으로 면역 조절 T세포가 피부각질세포 분화

를 정상화하여 손상된 피부장벽기능을 회복시키고, 피부에서 염증세포를 감소시켜 아토피 피부염의 증상을 호전 시킨 것으로 보인다<sup>41)</sup>.

이에 본 연구에서는 온천의 효능 중 화학적 효과에 입각하여 유황 성분이 포함된 도고 온천수를 이용하여 아토피 피부염에 대한 치료 효과에 대한 연구를 하였다. 본 연구를 시행한 파라다이스 스파 도고 온천은 충청남도 아산시 도고면 기곡리와 선장면 신성리에 위치하고 있으며 약알카리천, 약염천에 속하는 유황천으로 수온은 25~32.5℃이며 2009년 보양온천으로 지정되어 있다<sup>12)</sup>.

먼저 도고 온천 원수와 이를 쌍둥이 탱크 황산염 정수장치로 정수된 물을 준비하여 성분을 비교한 결과 도고 온천수는 pH7.8로 조사되며 황산 이온이 검출되었으나 정수된 도고 온천수에서는 pH8.1로 조사되며 황산 이온이 검출되지 않았다(Fig. 2, Fig. 3). 이런 유황천은 우리 나라에서 비교적 많이 발견되는 온천으로 심장질환, 피부병, 만성관절질환, 류머티즘에 효과가 있으며<sup>42)</sup> 만성 관절 질환이나 만성피부질환, 신경통 등에 효과가 있다고 알려져 있다<sup>22)</sup>.

한의학에서 유황은 성미가 溫酸하고 有毒하여 보통 외용제로 응용이 된다. 유황은 살충력이 강하여 疥癬 癩瘡 등 피부병을 치료하는데 양호한 효능이 있다고 알려져 있으며 사용 예를 들어보면 疥癬의 痒痛을 참을 수 없는 증상에 輕粉, 斑猫, 龍腦 등과 함께 등분하여 배합하고 갈아서 香油로 조화하여 붙여서 치료하는데 사용한다<sup>43)</sup>.

NC/Nga mouse를 이용하여 아무처리 하지 않은 정상군, 등을 제모한 후 0.4% DNCB를 2주간 도포하고 증류수에서 3주간 오전 11시에서 30분간 입욕 수영 시킨 군을 대조군(CT), 등을 제모한 후 0.4% DNCB를 도포하고 수돗물에서 입욕 수영 시킨 군(TW), 등을 제모한 후 0.4% DNCB를 도포하고 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW), 등을 제모한 후 0.4% DNCB를 도포하고 유황성분제거 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW-SO<sub>4</sub><sup>RE</sup>)으로 나누

어 본 실험을 진행하였다(Fig. 1).

먼저 피부 발진 점수를 살펴보면 대조군(CT)의 피부발진 점수는 DNCB를 도포한 후 계속 증가하였고, 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW)은 대조군(CT)에 비하여 28.3% 이상 유의성 있게( $p < 0.01$ ) 감소하다(Fig. 4).

실험종료 후 10주령, 12주령, 15주령에서 채혈하여 혈청 내 면역글로블린-E 수치를 측정한 결과, 10주령 NC/Nga mouse에서 자연적으로 증가가 되고 대조군(CT)은 15주에서 정상군보다 약 37% 이상 증가 되었으며, 최종 15주에서는 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW)이 대조군(CT)에 비하여 21.7% 이상 유의성 있게( $p < 0.01$ ) 감소하였다(Fig. 5).

실험종료 후 채혈하여 WBC 내의 호중구 및 단핵구 빈도(%)를 측정한 결과, 정상군에 비하여 대조군(CT)에서는 증가하였으며, 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW)은 대조군(CT)에 비하여 각각 35%( $p < 0.01$ )와 38.4%( $p < 0.05$ ) 이상 유의성 있게 감소하였다(Fig. 6).

실험종료 후 혈액에서 PBMC와 등피부조직에서 세포를 분리하여 Neutrophil<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup> MSC의 총세포수를 측정한 결과, 정상군에 비하여 대조군(CT)에서는 증가하였으며, 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW)은 대조군(CT)에 비하여 48.4% 이상 유의성 있게( $p < 0.01$ ) 감소하였다(Fig. 7).

실험종료 후 등피부조직에서 세포를 분리하여 Eoxatin 2와 CCR3 mRNA 유전자 발현을 분석한 결과, 정상군에 비하여 대조군(CT)에서는 증가하였으며, 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW)은 대조군(CT)에 비하여 각각 유의성 있게( $p < 0.001$ ) 감소하였다(Fig. 8).

실험종료 후 비장세포를 분리하여 anti-CD3로 자극하며 48시간 배양 후 비장세포 배양 상층액에서 IL-4와 IFN- $\gamma$ 의 생산량을 분석한 결과, 정상군에 비하여 대조군(CT)에서는 증가하였으며, 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW)은 대조군(CT)에 비하

여 각각 유의성 있게( $p < 0.001$ ) 감소하였다(Fig. 9). 실험 종료 후 등피부를 절단하여 H&E 염색 하여 분석한 결과, 정상군에 비하여 대조군(CT)의 상피조직이 부종으로 현저하게 확장되었고 leucocytes의 침윤, erythema, edema, excoriation, scaling가 보이고 있었으며, 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW)은 대조군(CT)에 비하여 상피조직의 두께가 현저하게 줄었고, leucocytes의 침윤 및 erythema, edema, excoriation, scaling 등은 보이지 않아 부종이 거의 사라진 것을 알 수 있다.

또한 등피부에 침윤된 비만세포를 관찰하기 위하여 toluidine blue 염색 하여 분석한 결과, 정상군에 비하여 대조군(CT)의 비만세포가 현저하게 증가되었고, 도고 온천수에서 입욕 수영 시킨 군(DG-PW)은 대조군(CT)에 비하여 비만세포가 거의 사라진 것을 알 수 있었다(Fig. 10).

이상의 결과를 통해 유향 성분이 포함된 도고 온천수는 아토피 유발 NC/Nga mouse에서 알레르기 염증 반응을 효과적으로 조절한다고 볼 수 있으며 이러한 기전을 바탕으로 온천 요법을 이용하여 아토피 피부염에 보조 치료로 이용 가능할 것으로 판단된다.

하지만 아토피 피부염 동물 모델이 사람에서 발생하는 유사한 병변과 특성을 나타내지만 재현성, 반복적인 투여, 그리고 질환이 유발하기까지의 장기간의 전구단계 등에서 단점이 있다. 특히 사람에의 아토피 피부염 유발과 관련되어 약 20여 종류의 유전자 결합이 확인되고 있다는 측면에서 이들 동물 모델이 사람의 아토피 피부염 특성을 반영하기에는 어려움이 있다<sup>44)</sup>. 따라서 치료의 보조 용법으로 사용되기 전에 아토피 피부염 환자들을 대상으로 한 임상 연구가 필요할 것으로 사료되며, 향후 장 등<sup>45,46)</sup>의 연구에서 알려진 한방 입욕제와 연계하여 아토피 피부염 치료의 대체 요법으로 온천욕과 함께 한방 입욕제를 이용한 추가적인 연구 및 임상 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## V. 결 론

아토피 유발 NC/Nga mouse를 도고 온천수와 유허성분 제거 도고 온천수에서 입욕 수영을 시켜 아토피 피부염 치료에 미치는 영향을 살펴본 결과 유허성분이 포함된 도고 온천수에서 대조군과 비교하여 다음과 같은 유의한 결과를 얻었다.

1. 피부발진 점수가 유의성 있게 감소하였다.
2. IgE 수준이 유의성 있게 감소하였다.
3. 백혈구내 호중구 및 단핵구 수가 각각 유의성 있게 감소하였다.
4. 등피부조직내 Neutrophil<sup>+</sup>Gr-1<sup>+</sup> MSC의 총세포수가 유의성 있게 감소하였다.
5. 등피부조직 Eoxatin 2와 CCR3 mRNA 유전자 발현이 각각 유의성 있게 감소하였다.
6. 비장세포 배양 상층액에서 IL-4와 IFN- $\gamma$  생성량이 각각 유의성 있게 감소하였다.
7. 등피부조직의 상피조직의 두께, 백혈구 침윤, 흥반, 부종, 찰과상, 딱지가 감소하였으며 비만세포도 감소하였다.

## 감사의 글

아산시 온천의료관광 2차 학술연구용역사업(과제번호, 20120011)으로 진행함.

## VI. 참고문헌

1. Korean Dermatological Association Textbook Compilation Committee. Dermatology 5th, Seoul:Ryo Moon Gak, 2008:170-1.
2. Sandstrom MH, Faergemann J. Prognosis and prognostic factors in adult patient with atopic dermatitis : a long-term follow-up questionnaire

- study. Br J Dermatol, 2004;150:103-10.
3. Patrick D. Does atopic dermatitis result from cytokine dysregulation? J invest Dermatol, 1994;92:44-7.
4. Horsmanheimo L, Harvima IT, Jarvikallio A, Harvima RJ, Naukkarinen A, Horsmanheimo M. Mast cells are one major source of interleukin-4 in atopic dermatitis. Br J Dermatol, 1994;131:348-53.
5. Robert Sidbury MD, Jon M. Hanifin MD. Old, New, And Emerging Therapies for Atopic Dermatitis. Dermatologic Clinics, 2000;18(1):1-11.
6. Schreiber SL, Crabtree GR, The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. Immunol Today. 1992;13(4):136-42.
7. Park SE. Cognition of Atopic Dermatitis and Real Condition of Alternative Medicine-Use. Graduate school of Kwangju Women's University master's thesis, 2011:1-84.
8. Kim HS. DongA Color World Encyclopedia (Vol. 21). Seoul:DongA Publishing Company, 1992;443, 449.
9. Cha YY, Kim DG, Heo SK, Kim EG, Heo YJ, Kong IP, et al. A literature review and study on effect of Balneotherapy. The Journal of Korean Oriental Medical Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology, 2007;20(2): 132-41.
10. Tishler M, Shoenfel Y. The Medical and Scientific Aspects of Spa Theraphy. Isr J Med Sci, 1996;32(suppl3):8-10.
11. McMurtry CW. Dermatologic therapeutics : sulfur. J Cutan Dis, 1913;322:399-408.
12. Lee WH. Therapeutic Effect about Hot Spring Water as Korea Traditional Hydrotherapy.



- The Journal of Rehabilitation Science Research, 2009;27(2):55-64.
13. Dogru M, Katakami C, Nakagawa N, Tetsumoto K, Yamamoto M. Impression cytology in atopic dermatitis. *Ophthalmology*. 1998;105:1478-84.
  14. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361:151-60.
  15. Park YL, Park J. Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Korean Journal of Investigative Dermatology*. 2007;14(3):67-72.
  16. Lee HR. Atopic Dermatitis. *The Journal of Korean Oriental Pediatrics*. 2000;43(9):1161-7.
  17. Romagnani S. Immunologic Influences on allergy and the Th1/Th2 Balance. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;113:395-4000.
  18. Lee JH, Cho SH. Korean red ginseng extract ameliorates skin lesions in NC/Nga mice : An atopic dermatitis model. *J Ethnopharmacol*. 2011;133:810-7.
  19. Pokharel YR, Lim SC, Kim SC, Heo TH, Choi HK, Kang KW. Sopungyangjae-Tang Inhibits Development of Dermatitis in Nc/Nga Mice. *Evid Basedd Complement Alternat Med*. 2008;5(2):173-80.
  20. Sung YY, Yoon T, Jang JY, Park SJ, Kim HK. Topical application of *Rehmannia glutinosa* extract inhibits mite allergen-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *J Ethnopharmacol*. 2011;134:37-44.
  21. Choi EJ, Lee S, Kim HH, Singh TS, Choi JK, Choi HG, et al. Suppression of dust mite extract and 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis by the water extract of *Lindera obtusiloba*. *J Ethnopharmacol*. 2011; 137:802-7.
  22. Chin HY, Jang HS, Jang BS, Jo JH, Kim MB, Oh CK, et al. A Study on Utilization of Alternative Medicine for Patients with Atopic Dermatitis. *Korean Journal of Dermatology*. 2005;43(7):903-11.
  23. Bender T, Karagulle Z, Balint GP, Gutenbrunner C, Balint PV, Sukenik S. Hydrotherapy, Balneotherapy and Spa Treatment In Pain Management. *Rheumatol Int*. 2005;25:220-4.
  24. Lee YH. A Cmparative study of geological characteristics spa. *Journal of korean geographical society*. 2007;42(6):851-62.
  25. Park H. Ildong sulfur springs as The National Health Promotion, National Recreation and Tourist Resort. Seoul:Korea Culture & Tourism Institute. 1989:212, 236-8.
  26. Kim H. Successive kings of Chosun period took hot spring-bath to heal their diseases. *The Journal of Korean Medical History*. 2001;14(1):61-78.
  27. Lowe NY, Breeding Y, Russel D. Cutaneous polyamines in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1982;107:21-6.
  28. Blondell JM. The anti-carcinogenic effect of magnesium. *Med Hypotheses*. 1980;6:863-71.
  29. Shani J, Kushelevsky AP, Harari M, Even-Paz Z. Sustained decreased of blood pressure in psoriatic patients during treatment at the Dead Sea. *Pharmacol Res*. 1995;31:355-9.
  30. Moysan A, Morliere P, Marquis L, Richard A, Dubertret L. Effects of selenium on UVA-induced lipid peroxidation in cultured human skin fibroblasts. *Skin Pharmacol*. 1995;8:139-48.
  31. Jeroza D, Vigas M, Tatar P, Jurcovicora J,

- Palat M, Rise in plasma beta-endorphin and ACTH in response to hyperthermia in sauna. *Horm Metab Res*, 1985;17:693-4.
32. Cozzi F, Laxxarin P, Todesco S, Cima L. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in healthy subjects undergoing mud-bath application. *Arthritis Rheum*, 1995;38:724-5.
33. O' Hare JP, Heywood A, Summerhayes C, Lunn G, Evans JM, Walters G, et al. Observation on the effects of immersion in bath spa water. *Br Med J*, 1985;291:1747-51.
34. Valitutti S, Costellino F, Musiani P. Effect of sulphur "thermal" water on T lymphocytes proliferative response. *Ann Allergy*, 1990;65:463-8.
35. Morimoto C, Letin NL, Distaso JA, Aldrich WR, Schlossman SF. The isolation and characterization of the human suppressor inducer T cell subset. *J Immunol*, 1985;134:1508-12.
36. National federation of department of rehabilitation medicine, colleges of oriental medicine. *Oriental Rehabilitation Medicine*, Seoul:SeoWonDang, 1995:445-6.
37. Heo J. *Dongeuibogam*, Dongeuibogam Publishers, 2005:705, 1992, 2254, 2258.
38. Kim SJ, Lim YE, Kwon YD, Song YS. Bibliographic Study on Hydrotherapy. *J Oriental Rehab Med*, 2001;11(1):97-112.
39. Choi BM, Park JH, Hong SY. The Clinical Study of Effect of Balneotherapy on Cervical Pain. *J Oriental Rehab Med*, 2012;22(1):85-95.
40. Shin JH, Park JH, Ahn TW, Hong SY. The Clinical Study of Effect of Balneotherapy on Low Back Pain. *J Oriental Rehab Med*, 2012;22(1):97-108.
41. Song EJ, Choi YJ, Kim HS, Park H, Lee HJ, Cho KA, et al. Effect of Suanbo Hot Spring Bathing on Atopic Dermatitis in Nc/Nga mouse. *Korean Dermatological Association Excerpt Collection*, 2011;63(2):123-4.
42. Park JC, Park JH. *Hydrotherapy*, Seoul:HyunMoonSa, 1996:226, 236.
43. Joint Textbook Compilation Committee, colleges of oriental medicine. *Herbology*, Seoul:Yeongrimsa, 2005:706-7.
44. Park YC, Lim JD, Park YK, Yoon MS, Lee SD. Review : Clinical application and efficacy of herbal medicines by modulating cytokines in atopic dermatitis-induced animal model. *Kor. J. Herbology*, 2012;27(4):33-44.
45. Jang MH, Choi JS, Choi AR, Ahn TW. Effects of Korean Herbal Bathing Extracts Composition on Th2 Cytokine Production in MC/9 Mast Cells. *Journal of Sasang Constitutional Medicine*, 2012;24(3):80-92.
46. Jang MH, Choi JS, Bae NY, Ahn TW. Effects of TAM(*Taraxacum mongolicum*) on Th2 Cytokine Production in MC/9 Mast Cells. *Journal of Sasang Constitutional Medicine*, 2012;24(1):54-65.