

紫河車 藥鍼이 실험적으로 유발된 흰쥐의 자궁내막증에 미치는 영향

¹세명대학교 한의학과 한방부인과교실, ²세명대학교 한의학과 사상체질의학교실
유영기¹, 김형준¹, 신미란², 이동녕¹

ABSTRACT

Effects of *Hominis Placenta* Pharmacopuncture Therapy on the Experimentally-induced Endometriosis in the Rats

Yung-Ki Yoo¹, Hyung-Jun Kim¹, Mi-Ran Sin², Dong-Nyung Lee¹

¹Dept. of Oriental Gynecology, Se-Myung University

²Dept. of Sasang Constitutional, Se-Myung University

Objectives: This study was performed to investigate the effects of *Hominis Placenta* pharmacopuncture (HPP) therapy on the experimentally-induced endometriosis in the rats.

Materials and Methods: Endometriosis was induced in rats by autotransplanting uterine tissue to the peritoneum and divided them into three groups: (1) sham-operated group (n=8), (2) surgically induced endometriosis and untreated control group (n=8), (3) surgically induced endometriosis and HPP treated group. Sham-operated group and control group were inject with normal saline once a every other day for 30days, while treated group was injected with HPP extract once a every other day for same duration. Injected point of HPP and normal saline were subcutaneous tissue at Gwanwon (CV4) acupoint. Then we measured the body weight, the volume of endometriotic implants, the weigh of uterus and ovaries, and investigated the concentration of cytokines (MCP-1, TNF- α) in peritoneal fluids. Histopathology, immunohistochemistry for COX-2 and VEGF, and histochemistry for mast cell in transplanted uterine tissue were performed.

Results: The volume (mm²) of endometriotic implants in HPP treated group (55.4 \pm 41.6) was significantly decreased (p<0.01) compared with control group (140 \pm 66.1). And the concentration (pg/ml) of MCP-1 in peritoneal fluids in HPP treated group (1117.6 \pm 60.5) was significantly decreased (p<0.01) compared with control group (1446.2 \pm 280.3). The concentration (pg/ml) of TNF- α in peritoneal fluids in HPP treated group (80.6 \pm 31.4) was decreased (p<0.01) compared with control group (145.3 \pm 86.9). Histopathologically, proliferation of endometriotic epithelia, infiltration of inflammatory cell and angiogenesis in transplanted uterine tissue of HPP treated group were weakly observed than those of control group. The COX-2 expression in endometrial, epithelial and stromal cells in transplanted uterine tissue of HPP treated group was decreased compared with control group. The VEGF expression of endometriotic epithelia, neovascular endothelia and stromal cell in transplanted uterine tissue of HPP treated group were weakly observed than those of control group.

Conclusions: HPP is effect on Endometriosis of rats by Experimentally-induced.

Key Words: *Hominis Placenta* Pharmacopuncture, Endometriosis, MCP-1 TNF- α , COX-2, VEGF

I. 서 론

자궁내막증은 자궁내막조직(선과 기질)이 자궁강 이외의 부위에 위치하여¹⁾, 월경곤란증, 성교통, 배변통 등과 함께 만성 골반통을 초래하는 질환으로, 종종 황체기 출혈과 불임을 유발하고²⁾, 만성화되거나 침윤성으로 발전할 수 있어 조기진단과 함께 적절한 치료가 필요한 질환이다^{3,4)}.

자궁내막증의 원인은 월경역류설과 함께, 자연 발생적 또는 유도된 체강상피의 화생에 의해 발생한다는 증거도 있으며, 유전적 소인, 환경적 요인, 면역학적 및 내분비적 기능의 변화 등도 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다⁵⁾.

서양의학적인 치료는 주로 진통제와 함께 혈중 에스트로겐을 억제하는 약물 치료를 하고 있지만 경우에 따라 골반강 내 유착된 내막조직을 제거하는 외과적 치료를 하고, 이 외에 기대요법 및 병합 요법 등을 하고 있다¹⁾. 그러나 수술은 재발이 잦고 약물치료는 체중증가, 유방축소, 다모증, 위축성질염, 질출혈, 질건조증, 안면홍조, 여드름, 골다공증, 우울증, 피로 등의 부작용 등을 나타내며^{6,7)}, 또한 약물치료로 무월경 상태가 되면 환자는 불임에 대한 두려움도 가질 수 있다⁸⁾.

자궁내막증 치료와 관련된 한의학 연구로는 活血化癥작용하는 약물을 이용한 연구¹⁰⁻¹³⁾, 항염증 및 항종양 작용이 있는 약물을 이용한 연구¹⁴⁻¹⁶⁾ 그리고, 면역감시기능과 밀접한 관계가 있다⁹⁾는 점에서 八珍湯¹⁷⁾, 黃芪¹⁸⁾ 등이 연구되고 있다. 또한 치료방법으로는 주로 약물복용을 전제로 한 복합처방 또는 단일 약물에 대한 연구가 많지만, 보류관장법¹⁴⁾, 약침

^{19,20)}처럼 다양한 치료법이 시도되고 있다. 그런데 보류관장법은 실제 임상에 적용하기 힘든 치료법이지만 약침은 임상적 활용면에서 좋은 점이 있을 것으로 사료된다.

이에 저자들은 태반에서 추출한 紫河車²¹⁾가 補益藥으로 補氣·養血·益精·治虛損 등 인체의 저항력과 면역력을 향상시키는 효능이 있고, 임상에서 다양한 증상에 藥鍼으로 많이 활용되고 있기에²²⁻²⁵⁾, 자궁내막증에 미치는 영향을 확인하기 위하여 본 연구를 실시하였다.

자궁내막증에 미치는 영향을 조사하기 위해, 자궁의 자가이식법으로 자궁내막증을 유발된 흰쥐를 대조군과 紫河車 藥鍼을 투여한 처치군으로 분류하고, 각군의 체중, 이식자궁의 체적, 자궁과 난소의 중량, 복강 세척액내 cytokine(MCP-1, TNF- α)의 함량을 측정하고, 병리조직학적검사, 면역조직화학적검사(COX-2, VEGF), 비만세포 조직화학적 검사를 실시한 결과, 紫河車 藥鍼이 자궁내막증 발생 억제에 미치는 기전을 확인하고, 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 실험동물 및 자궁내막증 유발

8주령의 SPF 암컷 Sprague-Dawley계 흰쥐(나라바이오텍, 한국)를 구입하여 세명대학교 청정동물사육실(온도 23±1°C, 습도 55±5%, 명암주기 12시간)에서 일주일간 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 전 실험기간동안 사료(제일제당, 한국)와 음수는 충분한 양을 제공하였다. 본 동물실험은 세명대학교 동물실험윤리위원회의

승인(smeac 11-06-02)하에 실시되었다.

실험적 자궁내막증은 Vernon and Wilson²⁶⁾의 방법에 준하여 자궁자가이식수술을 실시하여 유발시켰다. 실험개시일 오전 8시에 흰쥐의 질 도말표본(vaginal smear)을 만들어 Giemsa 염색하고, 유헤상피세포가 주로 관찰되는 발정전기인 개체를 선별하였다(Fig. 1). Zoletil 50(Virbac Lab., France) 0.2 ml을 복강주사하여 마취시킨 후 개복수술하고 자궁각(uterine horn)을 기준으로 우측 자궁을 고리모양으로 묶고(Fig. 2) 자궁의 일부를 적출하였다. 적출된 자궁조직을 37°C Creb's sol.에 담근 상태에서 종축으로 절단하고 4×4 mm 크기의 절편을 만들었다. 절편의 자궁외막이 복벽으로 향하도록 좌측복벽에 위치시키고 catgut(B. Braun Surgical Sdn. Bhd., Malaysia)으로 자궁조직의 중앙부위를 1회 결찰 하여(Fig. 3) 자궁내막증을 유발시켰다.

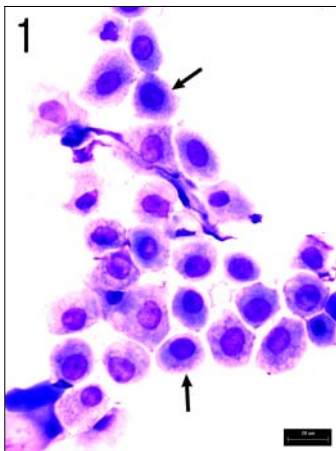


Fig. 1. Cytology of vaginal smear of rat. Nucleated epithelia (arrows) are major cell type at proestrus stage. Giemsa's stain, bar = 20 μ m.

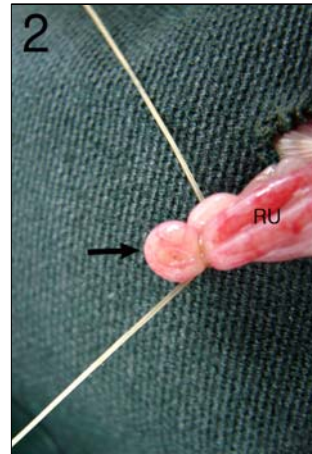


Fig. 2. Surgical procedure of partial right uterectomy.

A portion of right uterine horn (arrow) was ligated and taked out. RU : right uterine horn.



Fig. 3. Surgical procedure of auto-transplantation of uterus.

Fragment (4×4 mm) of ectomized right uterus (arrow) was transplanted to left abdominal wall by single tie of catgut suture.

2. 약침액 및 약침액의 처치

약침액은 100g의 紫河車를 둥근 flask에 2l의 증류수와 함께 넣어 수증기 증류법으로 1600ml의 증류액을 만들고 냉각, 여과하고, 이 여과액을 100ml로 감압, 농축한 후 pH METER를 이용해 pH 7로 조정해 멸균과정을 거쳐 냉장 보관하

였다.

紫河車 藥鍼은 사람의 關元穴(CV4)에 해당하는 좌우 상전장골극(anterior superior iliac spine) 사이의 정중 복부 피하에 주사하였다.

3. 실험군의 분류

아래와 같이 실험군을 분류하고 각 군당 8마리의 흰쥐를 배정하였다. 음성군 및 대조군에는 생리식염수 0.2 ml를, 처치군에는 紫河車 藥鍼 0.2 ml를 2일 간격으로 30일간 15회 피하 주입하였다.

음성군(sham group) : 우측 자궁의 일부를 적출하고, 이식술은 실시하지 않고 생리식염수를 처치한 군.

대조군(control group) : 자궁의 자가 이식술을 실시하여 자궁내막증을 유발하고 생리식염수를 처치한 군.

처치군(treated group) : 자궁의 자가 이식술을 실시하여 자궁내막증을 유발하고 紫河車 藥鍼액을 처치한 군.

4. 체중의 측정

실험 개시일(0), 10, 20, 종료일(30일)에 모든 개체의 체중을 측정하였다.

5. 이식자궁조직의 체적(volume) 측정

이식자궁조직의 크기 차이는 그 체적으로 평가하였다. 실험종료일에 부검하여 이식자궁조직 및 주변의 복벽을 넓게 적출하여 이식자궁조직의 크기를 digital calipper(Mitutoyo, CD-15CP, Japan)로 장경 및 단경을 측정하고 아래와 같은 공식으로 그 체적을 구하였다.

$$\text{체적(volume)} = \frac{\text{장경} \times \text{단경} \times \text{단경}}{2}$$

6. 자궁 및 난소 무게의 측정

실험종료일에 부검하여 좌측 자궁 및 양측 난소를 적출하고 주변의 지방조직 및 결합조직을 세밀하게 분리한 후 무게를 측정하였다.

7. 복막강 세척액내 cytokine 함량 측정

실험종료일에 흰쥐를 가볍게 ether로 마취시키고 심장을 통해서 전혈을 채취하고 원심하여 혈청을 분리하였다. 전혈을 채취한 후 복강내로 동일 개체에서 채취한 분리 복혈청 0.2 ml를 주입하고 복강을 노출시켰다. 멸균 복막대봉으로 복막강이 충분히 세척되도록 복강장기를 저은 다음 흡입관을 이용하여 복막강 세척액을 회수하였다. 회수된 복막강 세척액은 검사 전까지 -70℃에 보관하였다.

1) Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) 함량 측정

복막강 세척액내 MCP-1 함량은 Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay(ELISA) kit(Pierce, ERMCP1, USA)로 측정하였다. 표준액 및 검액은 1시간, biotinylated antibody reagent는 1시간, streptavidin-HRP solution은 30분간 반응시켰다. 각 반응 사이에는 0.05M PBS(pH 7.5) 용액으로 충분히 세척하였다. 최종적으로 TMB substrate solution을 30분간 반응시켜 발색시킨 후 stop solution으로 반응을 정지시켰으며, ELISA 판독기(Molecular Devices, E10514, USA)로 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

6단계의 MCP-1 표준액(1500, 600, 240, 96, 38, 0 pg/ml)에서 측정된 흡광도로부터 다음과 같은 직선회귀방정식이 구해졌으며, 검액의 흡광도를 이 방정식에 적용하여 MCP-1의 함량을 구하였다.

MCP-1 함량=(검액의 흡광도×1431)+94
2) Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α)
함량측정

복막강 세척액내 TNF- α 함량은 ELISA kit로 측정하였다. 표준액 및 검액은 1시간, biotinylated antibody reagent는 1시간, streptavidin-HRP solution은 30분간 반응시켰다. 각 반응사이에는 0.05M PBS (pH 7.5) 용액으로 충분히 세척하였다. 최종적으로 TMB substrate solution을 30분간 반응시켜 발색시킨 후 stop solution으로 반응을 정지시켰으며, ELISA 판독기(Molecular Devices, E10514, USA)로 450 nm에서 흡광도를 측정하였다.

6단계의 TNF- α 표준액(2500, 833, 278, 93, 31, 0 pg/ml)에서 측정된 흡광도로부터 다음과 같은 직선회귀방정식이 구해졌으며, 검액의 흡광도를 이 방정식에 적용하여 TNF- α 의 함량을 구하였다.

TNF- α 함량=(검액의 흡광도×755)-32

8. 병리조직학적 검사

실험 종료일에 모든 개체를 부검하여 얻은 이식자궁조직, 좌측 자궁 및 좌측 난소를 10% 중성 포르말린에 2일간 고정하였다. 고정된 조직을 알콜탈수과정을 거쳐서 파라핀 포매하고 5 μ m의 박절편을 제작하였다. 제작된 박절편을 Hematoxylin-Eosin 염색하여 광학현미경으로 병리조직학적 소견을 관찰하였다.

9. COX-2 면역조직화학적 검사

이식자궁조직의 박절편을 poly-L-lysine (Sigma, USA)으로 처리된 슬라이드에 부착하여 ABC 법으로 COX-2 면역조직화학적 염색을 다음과 같이 실시하였다.

탈파리핀과정과 함수과정을 거친 이식

자궁조직 절편을 protease K(Roche, Germany) 용액으로 20분간 처리하여 조직내 항원을 부활시켰다. 내인성 과산화 반응을 억제하기 위해서 3% H₂O₂ 용액에 60분간 처리한후 0.5M PBS(pH 7.5)로 3회 세척하였다. 비특이 반응을 억제하기 위해서 0.3% Triton-X100, 1% BSA 및 3% normal rabbit serum이 함유된 PBS로 30분간 처리한 후 1:200으로 희석된 goat polyclonal anti-COX-2(Santa Cruz Biotechnology, USA)를 냉장상태에서 24시간 반응시켰다. 조직을 PBS로 3회 세척한 후 biotinylated anti-goat antibody 및 avidin-biotin peroxidase complex(Vector Laboratories, USA)를 각각 차례로 1시간씩 반응시키고 diaminobenzidine(Sigma, USA)으로 발색시켜 광학현미경으로 이식자궁조직의 점막상피세포 및 간질에 침윤된 세포에서의 양성반응 정도를 관찰하였다.

10. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)의 발현검사

이식자궁조직의 박절편을 poly-L-lysine으로 처리된 슬라이드에 부착하여 ABC 법으로 VEGF 면역조직화학적 염색을 다음과 같이 실시하였다.

탈파리핀과 함수과정을 거친 이식자궁조직 절편을 protease K 용액으로 20분간을 처리하여 조직내 항원을 부활시켰다. 내인성 과산화 반응을 억제하기 위해서 3% H₂O₂ 용액에 60분간 처리한 후 0.5M PBS(pH 7.5)로 3회 세척하였다. 비특이 반응을 억제하기 위해서 0.3% Triton-X100, 1% BSA 및 3% normal horse serum이 함유된 PBS로 30분간 처리한 후 1:200으로 희석된 mouse monoclonal

anti-VEGF(Santa Cruz Biotechnology, USA)를 냉장상태에서 24시간 반응시켰다. 조직을 PBS로 3회 세척한 후 biotinylated anti-mouse antibody 및 avidin-biotin peroxidase complex를 각각 차례로 1시간씩 반응시키고 diaminobenzidine으로 발색시켜 광학현미경으로 이식자궁조직에서 증식된 신생혈관 및 간질에 침윤된 세포에서의 양성반응 정도를 관찰하였다.

11. 비만세포 수의 측정

탈파리핀과 함수과정을 거친 이식자궁 조직 절편을 Toluidine Blue 염색법으로 비만세포를 표지하고 이식자궁조직에 침윤된 비만세포수를 모두 계수하였다.

12. 통계처리

측정된 항목의 결과에 대한 통계는 SPSS(SPSS 10.1 for Windows, USA)를 이용하여 student's t-test를 실시하여 검증하였다.

III. 결 과

1. 체중의 차이

음성군 및 대조군 모두에서 실험개시일 부터 실험종료일 까지 완만한 체중의 증가가 있었으며, 군간에 유의성 있는 차이는 없었다. 처치군은 대조군에 비해서 실험 10일에 유의성 있게 체중이 높았으나 그 이후부터 실험종료일까지 유의성 있는 차이는 없었다(Table 1).

Table 1. Effects of Hominis Placenta Pharmacopuncture Therapy on the Body Weight of Rats with Experimentally-induced Endometriosis

Group	Body weight (g)			
	0	10	20	30 days
Sham (n=8)	208±6*	243±9	256±8	268±9
Control (n=8)	211±3	239±7	254±3	269±5
Treated (n=8)	209±5	248±8#	259±9	272±10

* : data expressed as Mean±S.D.

Sham : right partial uterectomy and saline pharmacopuncture therapy

Control : right partial uterectomy and uterine autotransplantation and saline pharmacopuncture therapy

Treated : right partial uterectomy and uterine autotransplantation and Hominis Placenta Pharmacopuncture Therapy

: Statistically significant compared with control group (# : p < 0.05)

2. 이식 자궁조직의 육안 소견

대조군 및 처치군의 모든 예에서 이식 자궁조직은 좌측 복벽에 비교적 둥근 형태로 증식되어 있었다.

대조군의 8예 중 1예는 황회색의 내용물이 차 있는 덩어리 형태로 관찰되었으며(Fig. 4a), 7예는 장액성 물질이 차 있는 낭포상 구조를 하고 있었다(Fig. 4b). 처치군의 이식자궁조직은 대조군에 비해서 전반적으로 작은 크기로 관찰되었으며(Fig. 5a), 8예 중 7예는 장액이 차 있는 낭포상의 형태를, 그리고 1예는 치밀한 덩어리 형태로 증식되어 있었다(Fig. 5b).

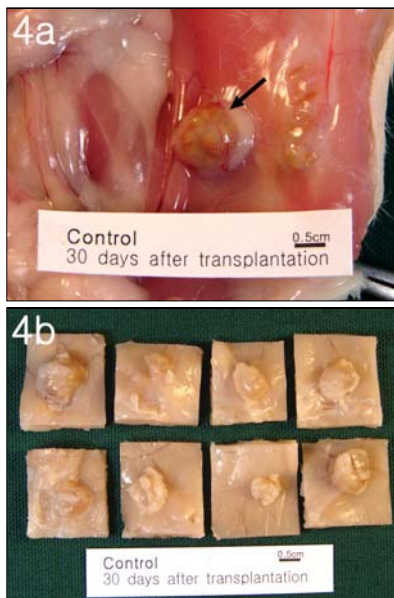


Fig. 4. Gross Structure of Transplanted Uterine Tissue of Control Group. (4a) : Presentative case, (4b) : All cases (formalin fixed) of control group. Note cystic development of the implanted tissues.

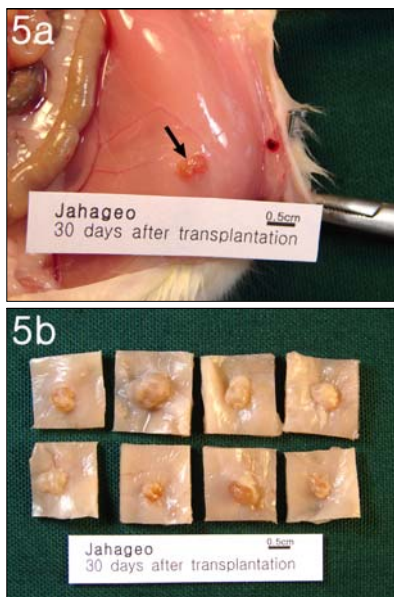


Fig. 5. Gross Structure of Transplanted Uterine Tissue of Treated Group (*Hominis Placenta* Pharmacopuncture Therapy). (5a) : Presentative case, (5b) : All cases (formalin fixed) of pharmacopuncture with *Jahageo* group. Compare the sizes with three of Fig. 4b.

3. 이식자궁조직 체적(volume)의 차이

실험종료일에 측정된 이식자궁조직의 체적은 처치군이 대조군에 비해서 유의성 있게 작았다(Table 2).

Table 2. Effects of *Hominis Placenta* Pharmacopuncture Therapy on the Volume of Transplanted Uterine Tissue in Rats with Experimentally-induced Endometriosis

Group	Volume of Transplanted Uterine Tissue (mm ³)
Control (n=8)	140.2±66.1*
Treated (n=8)	55.4±41.6 ^{##}

* : data expressed as Mean±S.D.

Control : right partial hysterectomy and uterine autotransplantation and saline pharmacopuncture therapy

Treated : right partial hysterectomy and uterine autotransplantation and *Hominis Placenta* Pharmacopuncture therapy

^{##} : Statistically significant compared with control group (^{##} : p < 0.01)

4. 자궁 및 난소 중량의 차이

실험종료일에 측정된 좌측 자궁의 중량은 대조군이 음성군에 비해서 낮았으나, 군간에 유의성 있는 차이는 없었다. 또한 처치군은 대조군에 비해서 높았으나, 군간에 유의성 있는 차이는 없었다(Table 3).

난소의 중량은 대조군이 음성군에 비해서 낮았으나, 군간에 유의성 있는 차이는 없었다. 또한 처치군은 대조군에 비해서 높았으나 군간에 유의성 있는 차이는 없었다(Table 3).

5. Tumor Necrosis Factor-α(TNF-α) 함량의 차이

실험종료일에 측정된 복막강세척액내 TNF-α의 함량은 대조군이 음성군에 비해서 유의성 있게 높았다. 처치군의 TNF-α의 함량은 대조군에 비해서 현저히 낮았

으나 군간에 유의성 있는 차이는 관찰되지 않았다(Table 4).

Table 3. Effects of Hominis Placenta Pharmacopuncture Therapy on the Weight of Left Uterus and Ovaries in Rats with Experimentally-induced Endometriosis

Group	Left Uterus (mg)	Ovaries (mg)
Sham (n=8)	171±28*	88±14
Control (n=8)	161±27	79±7
Treated (n=8)	177±28	86±7

* : data expressed as Mean±S.D.
 Sham : right partial hysterectomy and saline pharmacopuncture therapy
 Control : right partial hysterectomy and uterine autotransplantation and saline pharmacopuncture therapy
 Treated : right partial hysterectomy and uterine autotransplantation and Hominis Placenta Pharmacopuncture therapy

Table 4. Effects of Hominis Placenta Pharmacopuncture Therapy on the TNF-α Values in Peritoneal Fluids of Rats with Experimentally-induced Endometriosis

Group	Tumor Necrosis Factor-α (pg/ml)
Sham (n=8)	39.3±25.3*
Control (n=8)	145.3±86.9##
Treated (n=8)	80.6±31.4

* : data expressed as Mean±S.D.
 Sham : right partial hysterectomy and saline pharmacopuncture therapy
 Control : right partial hysterectomy and uterine autotransplantation and saline pharmacopuncture therapy
 Treated : right partial hysterectomy and uterine autotransplantation and Hominis Placenta Pharmacopuncture therapy
 ## : Statistically significant compared with sham group (## : p < 0.01)

6. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) 함량의 차이

실험 종료일에 측정된 복막강세척액내

MCP-1 함량은 대조군이 음성군에 비해서 유의성 있게 높았다. 처치군의 MCP-1 함량은 대조군에 비해서 유의성 있게 낮았다(Table 5).

Table 5. Effects of Hominis Placenta Pharmacopuncture Therapy on the MCP-1 Values in Peritoneal Fluids of Rats with Experimentally-induced Endometriosis

Group	Monocyte Chemoattractant Protein-1 (pg/ml)
Sham (n=8)	714.7±216.8*
Control (n=8)	1446.2±280.3###
Treated (n=8)	1117.6±60.5##

* : data expressed as Mean±S.D.
 Sham : right partial hysterectomy and saline pharmacopuncture therapy
 Control : right partial hysterectomy and uterine autotransplantation and saline pharmacopuncture therapy
 Treated : right partial hysterectomy and uterine autotransplantation and Hominis Placenta Pharmacopuncture therapy
 ### : Statistically significant compared with sham group (### : p < 0.001)
 ## : Statistically significant compared with control group (## : p < 0.01)

7. 병리조직학적 소견

1) 이식자궁조직

대조군의 모든 예에서 이식자궁조직은 낭(cyst)의 형태로 증식되어 있었다. 단층 또는 중층으로 이루어진 자궁내막, 자궁중막 및 자궁외막의 모든 구조가 관찰되었다. 대조군 8례 중 2례는 낭내에 호중구가 가득 차 있었으며 나머지 6례는 소수의 호중구 및 탈락상피세포가 관찰되었다. 대조군 8례중 5례는 내막의 기질내에 자궁선이 발달되어 있었으며, 3례에서는 기질의 증식이 두드러지게 관찰되었다. 대조군의 모든 예에서 이식자궁조직과 복벽사이의 유착부위에는 결합조직세포 및 신생모세혈관의 증식이 관

찰되었으며, 이부위에는 호중구, 대식세포, 림프구 및 형질세포의 침윤이 현저하였다. 대조군 8례 중 6례에서는 이식 자궁조직이 복벽의 근층까지 침윤 증식되어 있었다(Fig. 6).

처치군에서도 이식자궁조직은 대조군에서와 같이 자궁내막, 자궁중막 및 자궁외막의 구조를 모두 유지하고 있었으나 대조군에 비해서 자궁 점막상피세포, 기질세포 및 자궁선의 발달은 미약하였다. 이식자궁조직과 복벽이 유착된 부위에서의 신생모세혈관 증식과 호중구, 대식세포, 림프구 및 형질세포의 침윤 등

은 대조군에 비해서 미약하게 관찰되었다(Fig. 7).

주요 병리조직학적 소견은 처치군은 대조군에 비해서 자궁선의 발달, 기질의 증식, 신생혈관의 증식 및 복벽근층내로의 성장 등의 소견이 완화되어 관찰되었다(Table 6).

2) 자궁 및 난소

음성군, 대조군 및 처치군의 모든 예에서 좌측 자궁은 정상범위의 소견을 나타내었으며, 난소도 모든 군에서 다양한 단계의 난포 및 황체가 발달되고 있는 정상범위의 소견만이 관찰되었다.

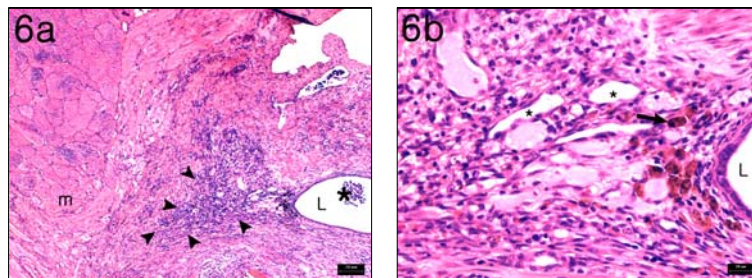


Fig. 6. Histological Structure of Transplanted Uterine Tissue of Control Group.
 (6a) : Stromal hyperplasia and proliferation of connective tissue (arrow heads) into abdominal muscle layer (m) are prominent. L : lumen of transplanted uterine tissue. * : desquamated epithelia and neutrophils. bar=100 μ m
 (6b) : Higher magnification of Fig. 6a. Proliferation of connective tissue, infiltration of inflammatory cells including macrophages (arrow), and prominent angiogenesis (*) are shown. L : lumen of transplanted uterine tissue. bar=20 μ m

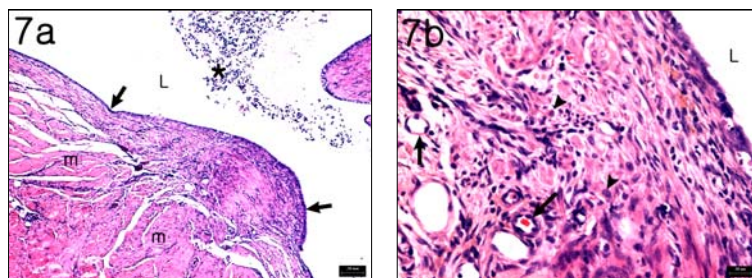


Fig. 7. Histological Structure of Transplanted Uterine Tissue of Treated Group (*Hominis Placenta* Pharmacopuncture therapy).
 (7a) : The stroma of transplanted uterine tissue is poorly developed. And proliferation of connective tissue at the adherent region of abdominal wall (m) is observed weakly. L : lumen of transplanted uterine tissue. * : desquamated epithelia and neutrophils. bar=100 μ m
 (7b) : Higher magnification of Fig. 7a. Proliferation of stromal connective tissue, infiltration of inflammatory cells (arrow heads) and angiogenesis (arrows) are not prominent. L : lumen of transplanted uterine tissue. bar=20 μ m

Table 6. Effects of Hominis Placenta Pharmacopuncture Therapy on the Histopathological Lesions of Transplanted Uterine Tissues of Rats with Experimentally-induced Endometriosis

Group	ID Number	Activities of Uterine Gland	Proliferation of Stromal Tissue	Angiogenesis	Ingrowing into Abdominal Muscle Wall
Control	C1	-	+++	+++	++
	C2	-	+++	+++	++
	C3	++	+	+	+
	C4	-	+	++	-
	C5	++	+	+	-
	C6	++	++	+	+
	C7	+++	+++	+++	+++
	C8	+++	+	+++	+
Treated	T1	-	++	+	+
	T2	-	++	++	+++
	T3	+++	+++	+++	++
	T4	-	+	+	-
	T5	-	-	+	+
	T6	-	++	+	+
	T7	-	+	+	++
	T8	++	+++	+++	-

+ : Mild, ++ : Moderate, +++ : Severe

Control : right partial uterectomy and uterine autotransplantation and saline pharmacopuncture therapy

Treated : right partial uterectomy and uterine autotransplantation and Hominis Placenta Pharmacopuncture therapy

8. COX-2 발현 양상 및 차이

대조군의 이식자궁조직에서 COX-2 양성반응은 점막상피세포, 낭내에 산재된 탈락상피세포 및 호중구의 세포질에서 강하게 나타났으며, 기질내 침윤된 호중구, 대식세포 및 형질세포의 세포질에서도 강하게 관찰되었다(Fig. 8).

처치군에서의 COX-2 양성반응은 대조군에서 관찰된 곳과 동일한 부위에서 확인되었다(Fig. 9).

대조군 및 처치군의 점막상피세포 및 기질내 침윤된 세포에서의 COX-2 양성반응 정도는 처치군이 대조군에 비해서 미약하게 관찰되었다(Table 7).

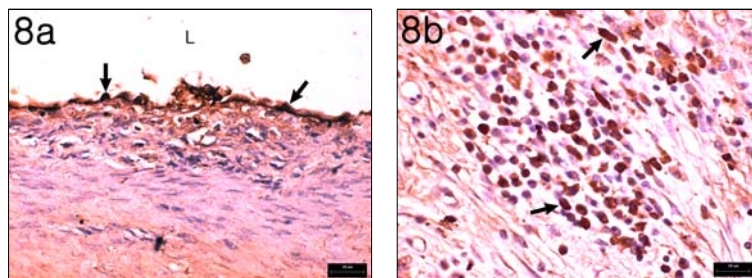


Fig. 8. COX-2 Immunohistochemistry in Control Group.
 (8a) Strong positive reactions of COX-2 are expressed in cytoplasm of transplanted endometrial epithelia (arrows). L : lumen of transplanted uterine tissue. ABC immunohistochemistry, bar=20 μ m.
 (8b) Strong positive reactions of COX-2 are expressed in cytoplasm of infiltrated inflammatory cells (arrows). ABC immunohistochemistry, bar=20 μ m.

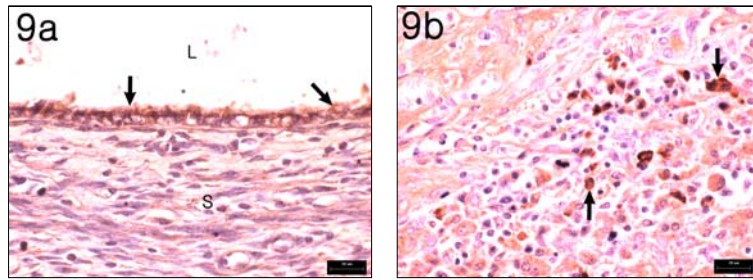


Fig. 9. COX-2 Immunohistochemistry in Hominis Placenta Pharmacopuncture Therapy Group.

(9a) Positive reactions of COX-2 are expressed in cytoplasm of transplanted endometrial epithelia (arrows). Compare the intensity of reaction with Fig. 8a. L : lumen of transplanted uterine tissue. ABC immunohistochemistry, bar = 20 μm.

(9b) Positive reactions of COX-2 are expressed in cytoplasm of infiltrated inflammatory cells (arrows). Compare the intensity of reaction with Fig. 8b. ABC immunohistochemistry, bar = 20 μm.

Table 7. Effects of Hominis Placenta Pharmacopuncture therapy on the Activities of COX-2 Expression in Transplanted Uterine Tissues of Rats with Experimentally-induced Endometriosis

Group	ID Number	Mucosal Epithelia	Cells in Stroma
Control	C1	++	+++
	C2	++	++
	C3	+++	++
	C4	+	+
	C5	+	++
	C6	++	++
	C7	+++	++
	C8	+++	+++
Treated	T1	++	+
	T2	+	++
	T3	+	+
	T4	++	+
	T5	+	++
	T6	+++	+
	T7	++	+
	T8	++	+

- : No, + : Mild, ++ : Moderate, +++ : Strong

Control : right partial hysterectomy and uterine autotransplantation and saline Pharmacopuncture therapy

Treated : right partial hysterectomy and uterine autotransplantation and Hominis Placenta Pharmacopuncture therapy

9. VEGF 발현 양상 및 차이

대조군의 이식자궁조직에서 VEGF 양성반응은 간질에 침윤된 대식세포, 형질세포 등에서 강하게 나타났으며, 신생혈관에서도 강하게 관찰되었다(Fig. 10).

처치군에서의 VEGF 양성반응은 대조군에서 관찰된 곳과 동일한 부위에서 확인되었다(Fig. 11)

대조군 및 처치군의 신생혈관 및 간질에 침윤된 세포에서의 VEGF 양성반응 정도는 처치군이 대조군에 비해서 미약하게 관찰되었다(Table 8).

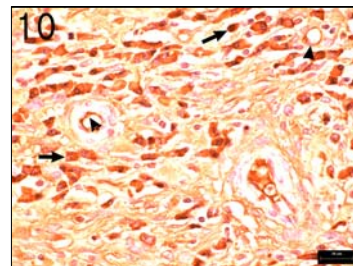


Fig. 10. VEGF Immunohistochemistry in Control Group.

Strong positive reactions of VEGF are expressed in cytoplasm of infiltrated inflammatory cells (arrows) and endothelia of newly formed capillaries (arrow heads). ABC immunohistochemistry, bar = 20 μm.

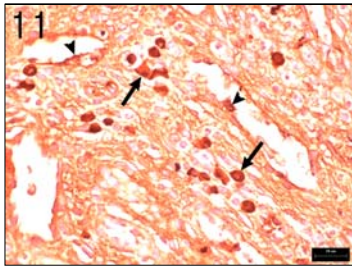


Fig. 11. VEGF immunohistochemistry in Hominis Placenta Pharmacopuncture therapy group.

Positive reactions of VEGF are expressed in cytoplasm of infiltrated inflammatory cells (arrows) and endothelia of newly formed capillaries (arrow heads). Compare the intensity of reaction with Fig. 10. ABC immunohistochemistry, bar = 20 μ m.

Table 8. Effects of Hominis Placenta Pharmacopuncture Therapy on the Activities of VEGF Expression in Transplanted Uterine Tissues of Rats with Experimentally-induced Endometriosis

Group	ID Number	Vascular Endothelia	Cells in Stroma
Control	C1	+++	++
	C2	++	+++
	C3	+++	++
	C4	++	++
	C5	+++	++
	C6	+++	++
	C7	+++	+++
	C8	++	+++
Treated	T1	+	+
	T2	+	++
	T3	+	++
	T4	++	+
	T5	++	++
	T6	+	++
	T7	+++	+
	T8	+++	+++

- : No, + : Mild, ++ : Moderate, +++ : Strong

Control : right partial hysterectomy and uterine autotransplantation and saline pharmacopuncture therapy

Treated : right partial hysterectomy and uterine autotransplantation and Hominis Placenta Pharmacopuncture therapy

10. 비만세포 수의 차이

대조군 및 처치군의 이식자궁조직에서 비만세포는 자궁내막의 기질 및 자궁외막의 결합조직에서 주로 관찰되었다(Fig. 12, Fig. 13).

이식자궁조직에 침윤된 비만세포 수는 처치군이 대조군에 비해서 적었으나 군간에 유의성 있는 차이는 없었다(Table 9).

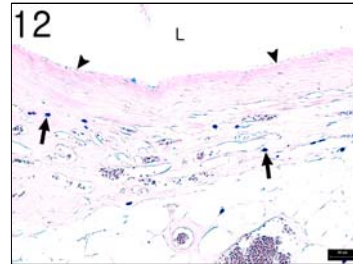


Fig. 12. Mast cells in transplanted uterine tissue of control group.

Mast cells (arrows) are observed abundantly in adjacent tissue of transplanted uterine tissue. L: lumen of uterine tissue. arrows : endometrial epithelia. Toluidine blue stain. bar = 30 μ m.

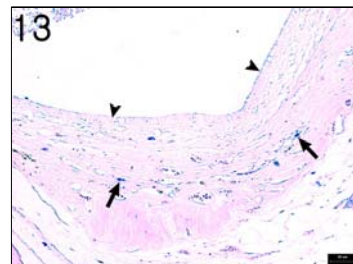


Fig. 13. Mast cells in transplanted uterine tissue of *Hominis Placenta* Pharmacopuncture therapy group.

A number of mast cells (arrow heads) are observed in adjacent tissue of transplanted uterine tissue. Compare with Fig. 12. arrow: endometrial epithelia, Toluidine blue stain. bar = 30 μ m.

Table 9. Effects of Hominis Placenta Pharmacopuncture Therapy on the Infiltration of Mast Cells in Transplanted Uterine Tissue of Rats with Experimentally-induced Endometriosis

Group	No. of Mast Cells
Control (n = 8)	89.40±28.5*
Treated (n = 8)	63.3±33.2

* : data expressed as Mean±S.D.

Control : right partial uterectomy and uterine autotransplantation and saline pharmacopuncture therapy

Treated : right partial uterectomy and uterine autotransplantation and Hominis Placenta Pharmacopuncture therapy

IV. 고찰

자궁내막증은 현재 정확한 기전이 알려져 있지 않지만, 월경 역류 현상에 의한 자궁내막 조직 및 월경혈의 골반강 내 유입으로 자궁내막조직이 자궁 내강 외에서 착상하여 성장하면서 여러 가지 병리 생체학적인 변화를 유발하는 부인과 영역에서의 만성질환이라는 설이 주된 의견이다^{27,28}. 그 외에 림프계를 통한 전파, 체강상피 또는 밀러관 잔유물의 화생, 수술 등으로 인한 외인성 전파 등이 원인으로 지목되고 있다²⁹.

월경혈의 역류현상은 대부분의 여성에게서 일어나는 흔한 현상이나, 실제로 자궁내막증이 발생되기 위해서는 복강 내에 퍼진 자궁 내막세포가 면역반응에 의해 제거·흡수되지 않아야 하고, 세포자연사(apoptosis)가 없어야 하며, 복막의 이소성 조직에 유착되고 신생혈관의 증식이 동반되어야 한다³⁰. 최근 이러한 과정에 필요한 유착물질, 단백질효소, 증식인자, 혈관형성인자 등의 발현 및 활성도를 비교·분석하는 연구들이 활발

히 이루어지고 있다⁵).

서양의학적 치료법으로는 수술요법과 약물치료가 있지만 높은 재발률과 많은 부작용 때문에 자궁내막증 치료에 한계가 있다²⁹. 그러나 자궁내막증을 치료하지 않으면 표재성 자궁내막증의 심부 병변화, 자궁내막증 연관된 난소암의 발현, 그리고, 요관, 직장, 방광 등의 주요 장기로의 자궁내막증 병변의 침윤 및 유착이 발생 하고, 결국에는 자궁내막증과 관련하여 만성 통증을 초래하여 여성의 삶의 질을 악화시키고, 불임증을 유발시키는 고질적인 부인과 질환이다²⁸).

자궁내막증과 일치되는 한의학적 병명은 없으나, 자궁내막증에서 나타나는 특징적인 증상들로 미루어보아 月經病, 痛經, 月經不調, 經行吐衄, 經行血咳, 崩漏, 不妊의 범주에 속하는 것으로 인식되고, 본 병증이 심한 경우에는 小結節이나 腫塊 등을 형성하기도 해서 癥瘕의 범주로 인식하기도 한다^{2,31,32}. 병리적으로는 골반 내의 離經之血(瘀血)의 개념으로 인식하고, 寒凝血瘀, 氣滯血瘀, 氣虛血瘀, 熱鬱血瘀 등으로 辨證施治한다^{2,31}. 이에 따른 대표적 처방으로 少腹逐瘀湯, 血府逐瘀湯, 補陽還五湯, 小柴胡湯合桂枝湯 등이 제시되고 있다².

자궁내막증 치료에 대한 연구로는 瘀血에 중점을 두고, 주로 活血化瘀 위주의 處方¹⁰⁻¹³이나 藥物¹⁶ 위주였으나, 최근 점차 면역학적 요인과 관련된 補益시키는 藥物과 處方에 관한 연구^{17,18}가 이루어지고 있다. 이처럼 대부분의 연구는 약물복용을 전제로 한 단일 약물이나 처방 위주로 연구되었으나, 다른 치료방법으로 보류관장법^{14,15}, 山蔘藥鍼¹⁹, 蜂藥鍼²⁰에 관한 연구가 시도되고 있다. 그

런데 보류관장법은 임상에서 활용하기에 곤란한 점이 많고, 山蓼藥鍼은 시술비용이 고가이면서 시술방법이 약침의 정맥 주입법으로 한의사의 임상활용에 제한점이 있으며¹⁹⁾, 蜂藥鍼은 시술시 통증이 많고, 알려지 체질일 경우 사용하기 곤란한 단점이 있다²⁰⁾.

이에 저자들은 약물복용 위주의 기존 자궁내막증 치료에 대해 새로운 치료법으로 자하거 약침시술이 효과가 있을 것이라 판단하였다. 각종 부인과 질환에 많이 활용하는 紫河車(Hominis Placenta)는 性이 溫하고, 味는 甘鹹하며 肺, 肝, 腎經으로 歸經하며 Estradiol, progesterone, acetyl glucosamine, D-galactose, mannose, amino acid 등을 함유하며, 補氣, 養血, 益精 등의 효능이 있어 臨床에서는 強壯藥으로 人體의 저항력을 강화하는데 활용하며²¹⁾, 최근 연구에 의하면 紫河車藥鍼이 월경통²⁵⁾, 기관지천식²⁷⁾, 항산화 효과²³⁾, 골다공증²⁴⁾, 등의 효과 있는 것으로 밝혀지고 있다. 그런데 紫河車에는 Estrogen성분이 포함되어 있어 자궁내막증을 악화시킬 수도 있기에³⁴⁾, 이론적으로 임상에서 자궁내막증 환자에게 금기가 될 수도 있다. 그래서 紫河車 藥鍼이 자궁내막증에 미치는 영향을 연구하는 것은 임상에서 중요하다고 판단하여 본 연구를 실시하였다.

저자들은 紫河車 藥鍼의 자궁내막증 치료효과를 확인하기 위해, 자궁의 자가 이식법으로 자궁내막증을 유발한 흰쥐를 음성군, 대조군, 처치군으로 나누어 실험을 실시하였다. 실험 후 각 군의 체중, 이식자궁의 육안소견 및 체적, 자궁과 난소의 중량을 측정하고, 복강 세척액내 cytokine의 함량을 비교 측정하였으며, 병

리조직학적 검사, 면역조직화학적 검사 및 비만세포조직학 검사를 실시하였다.

실험결과 흰쥐의 체중, 좌측 자궁 및 양측 난소의 중량은 모든 군간에 유의성 있는 차이가 없었고, 모든 군의 좌측 자궁과 양측 난소의 병리조직학적 소견도 정상범위의 소견을 나타내었다. 그러나 이식 자궁조직의 체적의 차이에서 처치군의 이식 자궁 조직은 대조군에 비해서 유의성 있게 작았다. 이러한 결과는 본 실험이 자궁내막증 유발이 성공적으로 수행되었으며, 紫河車 藥鍼이 정상 자궁 조직과 양측 난소에는 영향을 주지 않으면서, 이식 자궁내막조직의 성장을 억제하는 효과가 있음을 알 수 있다.

Cytokine은 용해성 세포 중재자(soluble cellular mediator)로서, 면역과 염증 반응의 개시, 전파, 조절에 있어서 다양한 생물학적 기능을 수행하는 등 주요한 역할을 하는 물질로, IL-1, IL-6, IL-8 TNF- α , MCP-1, IFN- γ 등이 자궁내막증과 연관된다고 알려져 있다^{35,46)}.

TNF- α 는 활성화된 대식세포에서 주로 생성되는 cytokine으로 강력한 염증성, 세포독성 및 혈관 형성 능력을 지니고 있다³⁷⁾. TNF- α 는 자궁내막증 여성의 복강 내에서 증가되어 있고, 자궁내막증의 정도와 이소성 자궁내막 조직의 유착 및 혈관형성에 일정한 역할을 하고 있으며, 불임과도 연관되어 있어 자궁내막증의 병태 생리에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다³⁷⁻³⁹⁾.

실험 종료일에 측정된 복강 세척액내 TNF- α 의 함량은 대조군이 음성군에 비해서 유의성 있게 높았고, 처치군은 대조군에 비해서 현저히 낮았으나 유의성이 있는 차이성이 관찰되지 않았다. 이

는 자궁내막증의 발생에 TNF- α 가 관여하였음을 나타내고, 紫河車 藥鍼이 TNF- α 의 생성 감소를 통한 이식된 자궁내막 조직의 발달을 억제하는데 충분하지는 못하지만 어느 정도 효과가 있음을 의미한다.

MCP-1은 대식세포와 섬유아세포의 주된 주화성 인자로 단핵세포와 대식세포의 활성화를 유도하며, 자궁내막증 환자의 복수에서 증가된 IL-1 β 와 TNF- α 는 자궁내막세포와 이소성 자궁내막세포에서 MCP-1의 분비를 자극하여 복막강액에서 증가되며, 이는 자궁내막증의 정도와 이소성 자궁내막조직의 복강내 유착과도 연관되어 있다^{40,41}).

실험 종료일에 측정된 복강 세척액내 MCP-1의 함량은 대조군이 음성군에 비해 유의성 있게 높았고, 처치군은 대조군에 비해서 유의성 있게 낮았다. 이로써 MCP-1이 자궁내막증의 발달에 관여하고 있음을 알 수 있으며, 紫河車 藥鍼이 MCP-1의 분비를 감소시켜서 이식된 자궁내막조직의 성장을 억제한다는 것을 알 수 있다.

본 연구에서 처치군의 이식자궁조직이 대조군에 비해서 자궁선의 발달, 기질의 증식, 신생혈관의 증식 및 복벽근층내로의 성장 등의 소견이 완화되어 관찰되었기에 紫河車 藥鍼이 이식자궁내막조직의 발달을 억제하는 효과가 있음을 병리조직학적으로도 확인할 수 있었다.

COX-2는 IL-1과 VEGF의 영향을 받아 발현하게 되며, arachidonic acid로부터 prostaglandin을 합성하는 중요한 효소로 주로 염증 반응에 관여 한다^{42,43}. 자궁내막증의 진행 및 성장에는 혈관형성이 필수적인 것으로 알려져 있는데, COX-2의 과발현은 자궁내막증 환자의

자궁내막 조직과 복막의 대식세포에서 관찰되어지며, 이는 세포자연사(apoptosis)와 면역반응의 억제, 신생혈관 형성과 연관되어 있어서 자궁내막증의 병태생리에 중요한 역할을 한다^{42,43}).

실험 종료일에 관찰된 대조군의 이식자궁조직에서 COX-2 양성반응은 대부분의 층에서 강하게 나타났고, 처치군의 경우 대조군과 동일한 부위에서 확인되었으나, 대조군에 비해서 미약하게 관찰되었다. 따라서 자궁내막증의 발생에 COX-2가 관여하며, 紫河車 藥鍼이 COX-2의 발현을 억제시켜 이식된 자궁내막조직의 발달을 억제한다는 것을 알 수 있다.

VEGF는 분자량 25-45 kD의 헤파린 결합성 당단백질로서 강력한 혈관내피세포 특이적 세포분열 촉진인자이며 혈관투과성 조절인자로 알려져 있고, 혈관내피세포의 prime regulator로서 강력한 혈관형성인자 중의 하나이다^{44,45}. 현재까지 밝혀진 혈관형성인자로는 섬유모세포성장인자(fibroblast growth factor), 혈소판 기원 내피세포성장인자(platelet-derived endothelial cell growth factor), 변형성장인자(transforming growth factor), 혈관내피세포성장인자(vascular endothelial cell growth factor) 등이 있다⁴⁶. 자궁내막증의 발생 기전에는 자궁내막조직의 역류 후 골반 내 착상하게 하는 과정에서 비정상적 혈관형성이 중요한 역할을 하는 것으로 생각 된다⁴⁷. 따라서 자궁내막증의 발생에 있어 혈관형성에 관여하는 인자들에 대해 주목하게 되었고, 그 중 신생혈관의 형성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 VEGF와 자궁내막증의 관계에 대한 연구가 활발히 진행 중이다⁴⁸.

실험 종료일에 관찰된 대조군의 이식

자궁 조직에서 VEGF 양성반응은 간질에 침윤된 대식세포, 형질세포 등에서 강하게 나타났으며, 신생혈관에서도 강하게 관찰되었다. 처치군은 VEGF가 관찰된 곳은 대조군과 같지만 양성반응 정도가 대조군에 비해 미약했다. 따라서 VEGF는 자궁내막증의 발현에 관여하며, 紫河車 藥鍼은 VEGF의 발현을 억제하여 신생혈관 형성을 제약하고, 그로 인해 자궁내막조직의 성장을 억제한 것으로 볼 수 있다.

비만세포는 골수내 CD34 progenitor cell로부터 발생하여 외부 자극에 의해 활성화되면 탈과립화되어 히스타민과 같은 알레르기 염증반응을 일으키는 매개체를 생산 및 분비하게 되는데, 그 외에 IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-16, TNF- α , VEGF, granulocyte-macrophage colony stimulating factor(GM-CSF), stem cell factor(SCF), basic fibroblast growth factor(bFGF), monocyte inhibitory protein-1a (MIP-1a) 등의 cytokine도 생산 및 분비하여 염증성 반응을 유발하고, 만성질환의 진행을 초래 한다^{49,40)}.

실험 종료일에 관찰된 대조군 및 처치군의 이식자궁조직에서 비만세포는 자궁내막의 기질 및 자궁외막의 결합조직에서 주로 관찰되었고, 이식자궁조직에 침윤된 비만세포 수는 처치군이 대조군에 비해서 낮았으나, 군간에 유의성 있는 차이는 없었다. 하지만 처치군 비만세포의 수가 대조군에 비해 낮은 것으로 보아 紫河車 藥鍼이 비만 세포의 발현을 어느 정도 억제한 것으로 보인다.

이상의 실험 결과를 종합해보면 紫河車 藥鍼은 정상 자궁과 난소에는 영향을 주지 않으면서, 이식된 자궁내막 조직의

발달을 억제하는 효과가 있으며, 이러한 효과는 MCP-1의 생성억제, COX-2 및 VEGF의 발현 억제 등의 결과와 밀접한 관련이 있는 것으로 생각된다.

본 연구를 통하여 紫河車 藥鍼이 자궁내막증 치료에 효과가 있음을 실험적 방법으로 밝혔으며, 임상적으로 활용할 수 있는 근거를 제시하였다. 따라서 향후 임상실험을 통하여 紫河車 藥鍼이 난치성 질환인 자궁내막증 치료에 효과가 있음을 객관적으로 밝혀지길 기대한다.

V. 결 론

紫河車 藥鍼이 자궁내막증의 발생에 미치는 영향을 확인하기 위해서 자궁 자가이식법으로 유발된 자궁내막증 흰쥐를 음성군, 대조군 및 紫河車 藥鍼을 처치한 처치군으로 분류하였다. 30일간 紫河車 藥鍼을 2일 간격으로 복부피하에 주사하고, 체중, 난소 및 자궁 무게, 이식자궁조직의 체적을 측정하였다. ELISA 법을 이용하여 복막강세척액내 TNF- α 및 MCP-1 함량을 측정하였다. 또한 이식자궁조직에 대한 병리조직학적 검사와 COX-2 및 VEGF 면역조직화학, 그리고 비만세포 조직화학을 실시하여 아래와 같은 결과를 얻었다.

1. 이식 자궁조직의 체적(mm³)은 처치군(55.4±41.6)이 대조군(140.2±66.1)에 비해서 유의성 있게 낮았다(p<0.01).
2. 복막강세척액내 MCP-1 함량(pg/ml)은 처치군(1446.2±280.3)이 대조군(1117.6±60.5)에 비해서 유의성 있게 감소하였다(p<0.01).

3. 병리조직학적으로 처치군은 자궁선의 발달, 기질의 증식 및 모세혈관의 신생이 대조군에 비해서 미약하게 관찰되었다.
4. 면역조직화학적으로 처치군에서의 COX-2 및 VEGF 발현은 대조군에 비해서 미약하게 관찰되었다.

이상의 결과를 종합하면, 紫河車 藥鍼은 실험적으로 유발된 이식자궁조직의 발달을 억제하는 효과가 있는 것으로 사료된다.

- 투 고 일 : 2014년 1월 27일
- 심 사 일 : 2014년 2월 4일
- 게재확정일 : 2014년 2월 10일

참고문헌

1. 대한산부인과학회. 부인과학. 제4판. 서울:고려의학. 2007:399-424.
2. 한방여성의학 편찬위원회. 한방여성의학I. 서울:도서출판 정담. 2007:191, 205-6.
3. Martin DC, Ling FW. Endometriosis and pain. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1999;42(3):664-86.
4. Kim AH, Adamson GD. Surgical treatment options for endometriosis. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1999;42(3):633-44.
5. 나용진. 자궁내막증의 병인. *대한생식의학회지*. 2007:57-66.
6. Canis M, et al. Laparoscopic treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1989;150:15-20.
7. Nisolle-Pochet M, Casanas-Roux F, Donnez J. Histologic study of ovarian endometriosis after hormonal therapy. *Fertil Steril*. 1988;49(3):423-6.
8. 최소영 등. 자궁내막증을 가진 여성의 증상 스트레스, 불확실성, 삶의 질 관계 연구. *여성간호학회지*. 2005;11(4):316-23.
9. Oral E, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 1997;24:219-33.
10. 주병주 등. 當歸芍藥散이 실험적으로 유발된 흰쥐의 자궁내막증의 발달 및 관련 Cytokine에 미치는 영향. *대한한방부인과학회지*. 2008;21(4):104-27.
11. 최변탁 등. 芎歸調血飲이 흰쥐의 자궁내막증 형성 억제에 미치는 영향. *대한한방부인과학회지*. 2008;21(3):34-59.
12. 김철수 등. 膈下逐瘀湯이 실험적으로 유발된 흰쥐의 자궁내막증에 미치는 영향. *대한한방부인과학회지*. 2007;20(1):61-83.
13. 윤영희 등. 少腹逐瘀湯이 실험적으로 유발된 흰쥐의 자궁내막증에 미치는 영향. *대한한방부인과학회지*. 2006;19(2):141-61.
14. 이지연, 임은미, 권기록. 加味紅藤湯 직장 내 투여가 자궁내막증을 유발한 흰쥐에 미치는 영향. *대한한방부인과학회지*. 2006;19(3):109-20.
15. 이현희, 김운상, 임은미. 黃芩의 경구와 직장투여가 실험적으로 유발된 자궁내막증에 미치는 영향. *대한한방부인과학회지*. 2008;21(3):1-17.
16. 송미선, 임은미. 半夏가 자궁내막증 유발 흰쥐에 미치는 영향. *대한한방부인과학회지*. 2007;20(2):107-23.
17. 이미정, 임은미, 권기록. 八珍湯이 자궁내막증을 유발한 흰 쥐에 미치는 영향.

- 대한한방부인과학회지. 2006;19(3):83-94.
18. 조현주, 김윤상, 임은미. 黃芪가 자궁내막증 유발 흰쥐에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2007;20(2):43-59.
 19. 김성혜, 권기록, 박희수. 산삼약침이 자궁내막증 유발 흰쥐에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2006;23(5):55-67.
 20. 이용현, 임은미, 권기록. 봉약침요법이 자궁내막증 유발 흰쥐에 미치는 영향. 대한약침학회지. 2006;9(1):21-32.
 21. 전국한의과대학공동교재편찬위원회. 本草學. 서울:영림사. 2006:619-20.
 22. 최준용 등. 자하거 약침의 기관지 천식 치료 가능성에 대한 소고. 경락경혈학회지. 2008;25(2):87-94.
 23. 이준무. 자하거 약침이 흰쥐의 혈액성상과 항산화효소의 활성에 미치는 영향. 경락경혈학회지. 2009;26(2):53-60.
 24. 김미정 등. SAM p6 mouse에서 자하거 주사제의 골다공증 개선에 대한 연구. 대한본초학회지. 2007;22(3):77-83.
 25. 장소영 등. 자하거 약침의 월경통에 대한 효과. 대한 침구학회지. 2005;22(6):85-92.
 26. Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. Fertil Steril. 1985;44(5):684-94.
 27. Kim MR, et al. Guidelines for management of endometriosis. 대한산부인과학회지. 2011;54(8):399-405.
 28. 임용택. 자궁내막증 처치의 최신지견. 대한산부인과학회지. 2005;48(3):533-44.
 29. Roger P. Smith. 박문일 역. 그림으로 보는 여성의학. 서울:도서출판 정담. 2005:246-9.
 30. Neukomm C, Mueller MD. New insights into the pathophysiology of endometriosis. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch. 2007;47(3):113-7.
 31. 김동일, 이동규, 이태균. 자궁내막증의 한의학 치료에 관한 연구. 대한한방부인과학회지. 2002;15(2):126-43.
 32. 이태균. 자궁내막증에 대한 문헌적 고찰. 대한한방부인과학회지. 1995;8(1):161-74.
 34. DiZerega GS, Barber DL, Hodgen GD. Endometriosis: role of ovarian steroids in initiation, maintenance and suppression. Fertil Steril. 1980;33:649-53.
 35. 이귀녕, 권오현. 임상병리파일. 서울:의학문화사. 2000:717-31.
 36. Khorram O, et al. Peritoneal fluid concentrations of the cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 1993;169(6):1545-9.
 37. Bedaiwy MA, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. Human reproduction. 2002;17(2):426-31.
 38. Bullimore DW. Endometriosis is sustained by tumour necrosis factor- α . Med Hypotheses. 2003;60(1):84-8.
 39. Ho Hong-Nerng, 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):1236-41.
 40. Jolicoeur C, et al. Increased expression of monocyte chemotactic protein-1 in the endometrium of women with

- endometriosis. American journal of pathology. 1998;152(1):125-33.
41. Zeyneloglu HB, et al. The role of monocyte chemotactic protein-1 in intraperitoneal adhesion formation. Human reproduction. 1998;13(5):1194-9.
 42. Ota H, et al. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. Human reproduction. 2001;16(3):561-6.
 43. Fagotti A, et al. Analysis of cyclooxygenase-2(COX-2) expression in different sites of endometriosis and correlation with clinico-pathological parameters. Human reproduction. 2004;19(2):393-7.
 44. Tischer E, et al. Vascular endothelial growth factor: new member of the plateletderived growth factor gene family. Biochem Biophys Res Commun. 1989;165(3):1198-206.
 45. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. Hum Reprod Update. 2000;6(1):45-55.
 46. Georgiou I, et al. Association of estrogen receptor gene polymorphisms with endometriosis. Fertil Steril. 1999; 72(1):164-6.
 47. Healy DL, et al. Angiogenesis: a new theory for endometriosis. Hum Reprod Update. 1998;4(5):736-40.
 48. 이수윤 등. 한국 여성에서 중증 자궁 내막증과 VEGF 유전자다형성의 관련성에 관한 연구. 대한산부인과학회지. 2008;51(5):544-54.
 49. 안강모. 비만세포의 알레르기 염증 반응과 Innate Immunity에서의 역할. 대한소아과학회지. 2004;47(11):1137-41.
 50. 이재춘 등. 생검에서 비만세포의 임상적 의의. 대한외과학회지. 2002;63(3):201-5.