

魚腥草抽出물이 肺炎誘發 생쥐의 免疫反應 및 組織變化에 미치는 影響

宋 昊 竣·辛 民 教

圓光大學校 韓醫科大學

Effects of Houttuyniae Herba on Immune Responses and Histological Findings in Mice Bearing Pneumonitis

Ho-Joon Song and Min Kyo Shin

College of Oriental Medicine, Wonkwang University, Iri 510, Korea

Abstract—In order to investigate the preventive and therapeutic effects of Herba Houttuyniae, experimental studies on the immune response and histological findings were undertaken. The results of these studies were summerized as follows; Delayed type hypersensitivity and rosette formation rate were significantly increased compared with control group. Hemagglutination, hemolysin titer and NK cell activity were variable, not significantly against the control group. When observed on lung tissue recovery; experimental groups were shown to be significantly recovered as compared with the control group.

From these results, it is suggested that Houttuyniae Herba promotes immune response and reduces the recovery time of pneumonitis and lung abscess from the histological viewpoint.

Keywords—Saururaceae · *Houttuynia cordata* · immune response · histology · hemagglutination · hemolysin titer · NK cell activity

魚腥草는 三白草科 Saururaceae에 屬한 多年生 草本인 약모밀 *Houttuynia cordata* THUNB.의 帶根全草¹⁻⁵⁾로 戢戢菜 蕓菜 蕓子 臭菜 臭草 狗貼耳 鷄蝨草 側耳根 猪鼻孔 魚鱗草 九節蓮 重藥 및 十藥^{2,6-13)} 등의 異名이 있다. 名醫別錄⁶⁾ 下品에 戢으로 收載되어 「味辛微溫 主蠶螻溺瘡 多食令人氣喘」이라 한것이 文獻의 嚆矢이며, 그후 唐¹⁴⁾ · 李⁹⁾ · 許¹⁵⁾ · 繆¹⁶⁾ · 劉¹⁷⁾ · 辛¹⁸⁾ 등이 引用하였고, 氣味는 辛^{2,6,9,14,16)} · 微溫^{6,15,19)} 또는 微寒²⁰⁻²²⁾ 이라 하였으며, 效能은 清熱解毒 清利濕熱 利尿消癰腫^{2-4,8,23-37)} 하므로 肺癰 乳癰 水腫 淋病 帶下 痔瘡 惡瘡 疥癬 白禿 脫肛 鵝掌風 毒蛇咬傷^{2,20-21,23-24,38-39,40-43)} 등 症狀을 治療한다.

魚腥草에 關한 成分研究로는 中村⁴⁴⁾이 querci-

trin을 報告한 以來 高木 등^{22,45-47)}이 decanoyl acetaldehyde, lauric aldehyde, methyl-nonyl-ketone, capric aldehyde, iso-quercitrin, myrcene 등을 報告하였다.

또한 藥理學的 研究로 福田⁴⁸⁾ 및 中村^{44,49)} 등은 quercitrin이 지극히 低濃度로 利尿作用을 보이고, 高含量의 K⁺鹽과 같이 十藥의 利尿活性成分이라고 하였으며, 松尾¹¹⁾는 十藥 10% Ringer 浸出液이 개구리의 瞳孔을 收縮시키고 그 皮膚色素細胞를 擴大시키며 心臟에서 直接作用하여 弛緩期에서 停止시키고, 또한 血管에 對해서는 一過性的 收縮후 擴張시켜 血流量을 增大시키며, 또 고양이 血壓을 下降시키고, 子宮·腸管平滑筋에 對해서 周期運動을 亢進시킨다고 했

다. 益澤⁵⁰⁾은 魚腥草의 기스가 腎血管擴張作用에 의해 尿量은 增加하지만 灰化魚腥草에서는 腎血管擴張作用은 認定되지 않았다고 하였으며, 赤松⁵¹⁻⁵²⁾은 quercitrin 등이 強心作用을 보이고, 持續的 血管收縮에 의한 血壓上升作用을 나타낸 것으로부터 十藥의 作用은 K^+ 鹽만이 아니다 라고 했다. 抗菌活性에 對해서는 渡邊⁵³⁾은 Influenza virus, *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *M. avium*에 대한 抗菌성은 弱하다고 보고하였으나, 赤松⁵⁴⁾에 의하면 시험관내에서 quercitrin은 抗菌活性을 나타내고, 小菅⁵⁵⁾이 얻은 oxymethylene methyl nonyl ketone에서는 2萬倍 희석으로 *Aspergillus niger*에 대해 抗真菌活性이 있다고 하였다. 또 巨⁵⁶⁾은 魚腥草成分에 대해서 毒性은 없고, 創傷 胃潰瘍의 治癒를 促進하고 抗炎症作用이 있으며, 齒槽膿漏 肺膿瘍濕疹에 有效하다고 했지만 古澤⁵⁷⁾에 의하면 抗trypsin作用은 전혀 認識되지 않는다고 報告하였다.

魚腥草에 對한 免疫研究로는 劉⁵⁸⁾이 細胞性 및 體液性 免疫能을 增強시킨다고 하였으며, 姜⁵⁹⁾은 自然殺害細胞 活性을 增進시킨다 하였고, 任⁶⁰⁾은 魚腥草가 抗癌效果와 正常免疫細胞에 대해서 큰 毒作用을 나타내지 않는다고 報告하였으나, 肺炎 및 肺膿瘍에 關한 免疫學的인 實驗報告는 아직 없었다.

이에 著者는 魚腥草가 肺炎에 미치는 治療作用을 免疫學的 및 組織學的인 側面에서 研究하기 爲하여 實驗動物에 *Klebsiella pneumoniae*를 感染시켜 肺炎를 誘發시키고 아울러 投與에 따른 生體의 免疫機能活性度를 測定하고, 同時에 經時的으로 病變肺組織을 摘出 組織學的인 變化像을 觀察한 바 有意한 結果를 얻었기에 이를 報告하는 바이다.

實驗材料 및 方法

1. 實驗材料

1) 材料

이 實驗에 使用한 材料는 忠南 錦山郡 珍山에서 栽培한 魚腥草를 1986년 7월 2일에 採取하여 圓光大學校 本草學教室에서 形態學的 眞僞를 確認한 후 陰乾·精選하여 使用하였다.

2) 動物

動物은 全北大學校 獸醫學科 動物飼育場에서 繁殖시켜 實驗動物用 固型飼料(第一飼料, 大田)와 물을 充分히 供給하면서 飼育한 體重 25 g 內外의 健康한 ICR系 생쥐를 雌雄 區別없이 使用하였다.

3) 菌株

肺炎誘發로는 *Klebsiella pneumoniae*(*K. pneumoniae*)를, 魚腥草 抽出物에 對한 試驗管内 感受性 檢査로는 人體 및 動物에서 病原性을 갖는 *K. pneumoniae*, β -hemolytic *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Streptococcus pyogenes* 046 A, enteropathogenic *Escherichia coli*(O₁₄₉:K₉₁:K_{88ac}:H₁₀) 등 4種을 國立保健院과 家畜衛生研究所(安養)에서 分讓받아 5% 綿羊赤血球를 加한 血液寒天培地에 接種 5% CO₂分壓下에서 繼代培養한 후 brain heart infusion broth (BHIB, Difco Laboratory)에 培養하여 目的에 따라 各自 使用하였다.

2. 實驗方法

1) 檢液의 調製

魚腥草의 莖葉, 全草, 根등을 各自 200 g씩 秤取하여 이를 蒸溜水로 數回 洗滌한 다음 冷却器를 부착한 3,000 ml 容量의 round flask에 넣고 蒸溜水로 1,500 ml를 加한 다음 2시간 동안 煎湯하였다. 그 후 抽出液을 6겹의 gauze, 100 및 170 mesh의 標準網絲(清溪商工社, 서울)에 차례로 濾過한 뒤 80° rotary evaporator에서 減壓濃縮한 다음 40° 減壓乾燥器에서 完全乾燥시켜 莖葉 37.8 g, 全草에서 36.7 g, 根에서 32.1 g의 엑기스를 얻었다. 한편 抽出物의 抗菌力 檢査에 使用할 目的으로 全草 200 g을 1,500 ml의 에타놀에 抽出한 경우는 上記한 方法과 同一하게 抽出 濾過 濃縮하여 엑기스 40.7 g을 얻었다.

以上과 같이 抽出된 엑기스는 實驗에 必要한 濃度로 蒸溜水 또는 BHIB에 各自 稀釋하여 使用하였다.

2) 檢液의 生體內 毒性檢査

魚腥草의 엑기스를 蒸溜水에 溶解한 다음 濾過 滅菌하고 이를 2倍系列로 희석하여 생쥐 kg당 2 g, 1 g, 0.5 g, 0.25 g, 0.125 g을 各自 10마리의 생쥐에 1 ml씩 經口投與한 다음 72時間에 致死

되는 亞急性死를 基準으로 LD_{50} 을 算定하였다.

3) 檢液의 抗菌力 檢査

魚腥草의 莖葉, 全草, 根의 蒸溜水 抽出液 및 全草의 에타놀抽出液이 供試菌株에 미치는 抗菌力 實驗은 抽出液을 試驗管內에서 BHIB로 희석하고 이를 濾過滅菌하였다. 여기에 血液培地에서 培養한 후 定型的인 細菌集落을 取하여 BHIB에서 12時間 培養한 代數增殖期の 各 菌株(1×10^3 CFU/ml)를 接種한 다음 37° 에서 24時間 培養한 후 이를 다시 緬羊赤血球(SRBC)를 5% 加한 血液培地에 0.1 ml씩 塗抹接種한 후 37° 5% CO_2 分壓下에서 培養하였다. 그 후 殺菌 또는 靜菌效果는 各 菌株들의 集落形成 有無에 따라 判讀하였다.

4) *Klebsiella pneumoniae* 感染量에 따른 肺炎 誘發試驗

接種菌株는 上記한 方法에 따라 培養한 *K. pneumoniae* 菌液이며, 이를 滅菌생리식염수로 洗滌한 다음 10倍系列로 稀釋하여 使用하였다.

動物接種은 實驗動物을 에틸로 가볍게 麻酔시킨 다음 上記의 菌液을 吸引한 투베르쿨린 주사기(26 gauge 주사침 부착)로 한방울씩 滴下하면서 菌液 0.1 ml를 經鼻感染시켰다.

한편 對照群은 同一方法으로 同量의 滅菌생리식염수를 滴下하였다.

5) 實驗群의 設定

魚腥草의 기스를 생쥐에 投與한 結果 얻어진 LD_{50} 量을 根據로 하여 長期間 投與時 毒性을 보이지 않았던 0.125 g/kg과 肺炎誘發 適正 細菌濃度(1×10^6 CFU/생쥐)를 確認한 후 魚腥草의 기스의 投與에 따른 *K. pneumoniae*의 感染에 의한 生體免疫 機能의 活性度 및 病變의 進行狀態를 把握하고자 아래와 같은 實驗群을 設定하였다.

實驗群 :

第 1 群 : 魚腥草의 기스를 投與도중 5일째에 細菌을 感染시킨 群

第 2 群 : 細菌感染과 同時에 魚腥草의 기스를 投與한 群

第 3 群 : 細菌感染 5일 후부터 魚腥草의 기스를 投與한 群

第 4 群 : 細菌만을 感染시킨 群

第 5 群 : 魚腥草의 기스만을 投與한 群

第 6 群 : 생리식염수만을 經鼻投與한 群

이때 魚腥草의 기스는 생쥐에 0.125 g/kg을 1 ml씩 매일 經口投與 하였다. 그리고 各 群의 經時的 變化를 觀察하기 위하여 實驗群을 다시 實驗着手 후 1週群, 2週群 및 3週群으로 細分하였다.

6) 抗原 및 免疫

實驗群에 따른 生體의 免疫反應增減을 測定하기 위한 抗原으로는 SRBC를 使用하였다.

SRBC는 雌性緬羊의 頸靜脈에서 採血한 후 同量의 Alsever's液(pH 6.1)을 加하여 4° 에 保存하면서 2週 以內의 것을 使用直前に Dulbecco phosphate buffered saline(PBS, pH 7.2)으로 3回 遠心洗滌($400 \times g$, 20分) 하였다.

한편, 正常 ICR생쥐에서의 最過感作 抗原濃度를 求하기 위하여 여러濃度の SRBC浮遊液(1×10^5 , 1×10^6 , 1×10^7 , 1×10^8 및 1×10^9 細胞/0.1 ml)를 생쥐의 尾靜脈內로 注入시키고, 그후 4日에 左側後肢足蹠皮內에는 20% SREC 浮遊液 0.05 ml(2×10^7 細胞)를, 右側後肢足蹠皮內에는 0.05 ml의 PBS를 注入하여 腫脹을 惹起시키고, 24時間 후에 左右 後肢足蹠의 腫脹程度를 測定 比較함과 아울러 血清內 赤血球凝集素 抗體價(Hemagglutination antibody titer, HA價)를 測定하였다.

그 結果 遲延型過敏反應(delayed type hypersensitivity reaction, DTH)은 1×10^7 SRBC/ml 感作群에서 最高(0.26 ± 0.021 mm)에 達하였고, HA價는 感作抗原量이 增加될수록 높았다. 따라서 이 實驗에서는 DTH의 發現에 最適感作抗原量인 1% SRBC 浮遊液 0.1 ml(1×10^7 SRBC)로 免疫시켰다.

7) 遲延型過敏反應 檢査

抗原에 대한 DTH 反應은 MacDonald·Carter⁶¹⁾와 Yoshikai 등⁶²⁾의 方法에 따라 足蹠腫脹反應(footpad swelling test, FST)程度를 計測하였다.

要約하면, SRBC感作 4日후에 생쥐의 左側後肢足蹠의 皮內에 PBS에 浮遊한 20% SRBC 浮遊液 0.05 ml(1×10^7 SRBC)를 注射하여 腫脹을 惹起시켰으며, 右側後肢足蹠의 皮內에는 同量의 PBS를 注射하여 對照로 하였다. 그리고 腫脹惹

起注射 24時間 후에 DTH反應을 microcaliper (0.01 mm)로 測定하고 對照足躰과의 腫脹 程度 差를 比較하였다.

8) 赤血球凝集素 및 溶血素價 測定

抗原에 對한 赤血球凝集素(hemagglutinin, HA)價는 Coombs·Fiset⁶³⁾와 Stavitsk⁶⁴⁾의 方法에 따라 microtitration tray(Limbo Chemical Co, New Haven)를 利用하여 microtitration 方法으로 實施하였다.

要約하면, 각 생쥐로부터 分離한 個個의 非働化시킨 血清 0.025 ml를 생리식염수로 2배系列 희석하고, 여기에 생리식염수로 浮遊한 0.5% SRBC 浮遊液 0.025 ml를 잘 混合하여 37°에 18~24時間동안 放置한 다음 赤血球의 凝集與否를 觀察하여 HA價를 判讀하였으며, 凝集을 일으킨 血清의 最高희석도를 그 血清의 HA價로 하였다.

한편, 溶血素(hemolysin, HE)價의 測定은 SRBC 및 血清의 희석을 HA 價測定時와 同一하게 實施하였으며, 여기에 SRBC로 非特異的 因子를 吸着除去시키고 생리식염수로 20배 희석한 補體(guineapig 血清) 0.025 ml를 加하고 37°에 3時間동안 放置하여 溶血與否를 觀察하고, 이를 4°에 하룻밤 放置하여 最終判讀하였으며, 이때 完全溶血을 일으킨 血清의 最高희석도를 그 血清의 HE價로 하였다.

9) 脾臟細胞 浮遊液의 準備

脾臟細胞中에서 erythrocyte rosette(E. rosette) 형성능 또는 自然殺害能을 갖는 細胞의 活性을 測定하기 위하여 각 생쥐에서 摘出した 脾臟을 멸균한 100 mesh 標準網絲위에 놓고 硝子棒으로 조심스럽게 壓搾(teasing)함과 동시에 組織培養用培地(5% 牛胎兒血清, penicillin 100 IU/ml 및 streptomycin 50 µg/ml를 加한 RPMI 1640培地)를 한방울씩 滴下하면서 遊離脾臟細胞를 얻고, 이를 nylon mesh로 濾過하여 죽은 細胞塊를 除去하였으며, 이를 寒冷한 PBS로 2回 遠心洗滌한 후 1×10^7 splenocyte/ml의 濃度가 되도록 PBS에 再浮遊시켰다.

以上の 過程을 거친 후 trypan blue dye exclusion 方法으로 浮遊脾臟細胞의 生存率을 檢查하였던 바 95% 以上の 生存率을 보였다.

10) Erythrocyte rosette形成能 檢查

脾臟細胞中 E. rosette 形成細胞의 檢查는 Bach Darderne⁶⁵⁾과 Van Oss등⁶⁶⁾의 方法을 다소 修正하여 實施하였다.

要約하면, 前述한 바와 같이 製作한 脾臟細胞 浮遊液 0.5 ml(5×10^6 splenocytes)와 2.5% SRBC 浮遊液 0.5 ml를 각각 混合, 200×g로 10分間 遠心한 다음 4°에 30分間 放置한 후 각 試驗管에 0.3% methylene blue液 또는 0.5% trypan blue液을 1滴씩 加하고 位相差顯微鏡下에서 檢鏡하였으며, 檢鏡時 脾臟細胞에 SRBC가 3個以上 附着한 경우 rosette 形成細胞로 判定하였고 rosette 形成率은 下記 述式에 의거 計算하였다.

% of rosette=

$$\frac{\text{No. of rosette forming cells}}{\text{Total cells counted} \times \text{Viability}} \times 100$$

11) 脾臟細胞의 細胞毒性能 檢查

自然細胞毒性能을 갖는 脾臟細胞의 活性度 檢查는 Grimm·Bonavida⁶⁷⁾와 Grimm 등⁶⁸⁾이 開發한 single cell cytotoxicity assay法을 다소 修正하여 agarose를 利用하여 實施하였다.

要約하면, 作動細胞(effector cells)는 각 實驗群 및 對照群의 생쥐로부터 얻은 脾臟細胞를 組織培養用培地에 浮遊하여 準備하였고, 標的細胞(target cells)는 Sprague-Dawley rat의 胸腺을 摘出하여 脾臟細胞의 浮遊時와 같은 方法으로 遊離細胞를 만들고 同量의 脾臟細胞(10^7 splenocytes)와 標的細胞(10^7 thymocytes)浮遊液을 37°의 組織培養用培地에 混合하고, 250×g로 5分間 遠心分離하여 作動細胞와 標的細胞와의 接合形成을 促進시킨 다음 上清液을 除去하였다. 그 후 沈渣를 再浮遊하여 그 一滴을 血球計算盤에 놓아 位相差顯微鏡으로 檢鏡하여 接合淋巴球의 百分率을 求하였다. 이때 作動細胞 또는 標的細胞를 單獨으로 分注하였던 試驗管에서는 接合淋巴球가 전혀 檢出되지 않았다. 한편, 나머지 細胞 浮遊液은 40°에 保存中인 0.5% agarose에 5×10^6 cell/ml의 濃度가 되도록 混合하여 미리 準備하였던 agarose 平板에 고루 퍼지게 分注하여 凝固시킨 다음 37°에서 3時間동안 放置하였다. 그 후 平板에 0.1% trypan blue液을 加하여 室溫에서 5分間 染色하였고, 組織培養用培地를 利用하여 殘餘染色液을 除去하고, 0.2% formalin 含有 생

리식염수로 細胞를 固定하고 位相差顯微鏡下에서 檢鏡, 色素排除가 되지 않은 標的細胞를 計算하여 接合淋巴球에 대한 溶解細胞의 百分率을 下記 述式에 의해 計算하였다.

$$\% \text{ of NK cell activity} = \frac{\text{Total number of conjugated target cells lysed}}{\text{Total number of conjugated cells}} \times 100$$

12) 肺臟의 組織學的 檢査

각 實驗群의 機能的 檢査가 끝난 생쥐에서 肺臟을 摘出 10% 中性 緩衝 포르말린에 固定한 후 파라핀 包埋를 거쳐 Hematoxylin-Eosin(H & E) 染色을 한 후 實驗群間의 組織學的 變化像을 比較檢討하였다.

實驗 結果

1. 魚腥草의 實驗動物에 대한 毒性檢査 (LD₅₀)

魚腥草엑기스를 蒸溜수에 系列稀釋한 다음 濃度別로 각각 10마리의 생쥐에 sonde를 使用하여

Table I. Getermination of median lethal dose (LD₅₀) of Houttuyniae Herba extract in ICR mice

Group	1	2	3	4	5
Dose(g/kg)	0.125	0.25	0.5	1	2
Survival	10	8	5	3	0
Death	0	2	5	7	10

LD₅₀: 0.75g/kg

Table II. Bactericidal effects of Houttuyniae Herba extract in vitro

	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Escherichia coli</i>
	(MIC, mg/ml)			
Water-extract				
Stem and Leaf	16	140	32	128
Herb	32	140	32	128
Root	16	160	32	128
Ethanol-extract				
Herb	16	128	32	64

Each of microorganisms was inoculated with 1×10⁸ CFU/ml.

1 ml씩을 單回 經口投與한 후 72時間에 생쥐의 致死率을 檢査한 바 Table I과 같다.

2. 魚腥草엑기스의 實驗管內 供試菌株에 대한 殺菌效果

魚腥草의 莖葉, 全草, 根 등을 蒸溜수로 抽出한 엑기스를 BHIB에 각각 희석하고 여기에 供試菌株를 接種·培養하여 魚腥草엑기스가 供試菌株의 發育을 抑制시킨 最少의 濃度(minimum inhibitory concentration, MIC)는 Table II와 같다.

즉, *Klebsiella pneumoniae*는 全草를 蒸溜수로 抽出한 엑기스에서 32 mg/ml인데 비해 나머지에서나 16 mg/ml이었다. *Staphylococcus aureus*에서는 蒸溜수로 莖葉, 全草를 抽出한 엑기스에서 140 mg/ml이었고, 根을 抽出한 엑기스에서는 160 mg/ml인데 비해 에타놀로 全草를 抽出한 엑기스에서는 128 mg/ml이었다. *Streptococcus pyogenes*에서는 蒸溜水 및 에타놀로 抽出한 엑기스에서 모두 同一하게 32 mg/ml이었다. *Escherichia coli*에서는 蒸溜수로 抽出한 엑기스에서 128 mg/ml인데 비해 에타놀로 抽出한 엑기스에서는 64 mg/ml로 나타났다.

3. *Klebsiella pneumoniae* 感染量에 따른 생쥐의 肺炎誘發 效果

血液培地에서 培養한 다음 BHIB에서 增菌시킨 菌液을 滅菌한 생리식염수로 10倍 系列稀釋하여 濃度別로 經鼻에 感染시킨 후 48時間 후에 感染群의 생쥐를 屠殺한 다음 開胸하여 肺臟의 病變을 肉眼的 또는 組織學的으로 觀察한 바의 所見은 Table III과 같다.

Table III. Variation in susceptibility of mouse lung infected by different inoculum concentration of *Klebsiella pneumoniae*

Inoculum concentration (CFU/mouse)	Pathological finding	
	Grossly	Microscopically
1×10 ⁴	Localized petechial hemorrhage	Mild hemorrhagic pneumonia
1×10 ⁶	Mild systemic hemorrhage	Mild to subacute hemorrhagic pneumonia
1×10 ⁸	Rough, dry coat, and generalized hemorrhage	Acute to peracute necrotizing hemorrhagic pneumonia. Extremely variable accumulation of PMNs and monocyte

Mice were intranasally inoculated with indicated dose of *K. pneumoniae*, and autopsy was undertaken after 2 days when they were inoculated.

즉, 1×10⁴ CFU 감염群에서는 局所的인 點狀 出血 斑點들이 觀察되었으며 組織學的으로는 微弱한 出血性 肺炎으로 判讀되었고, 1×10⁶ CFU 감염群은 前群에서보다도 더욱 甚한 樣狀으로 全 肺臟이 出血狀을 呈하며 組織學的으로는 亞 急性의 出血性 肺炎이 誘發되었다. 反面에 1×10⁸ CFU 감염群에서는 屠殺直前의 생쥐에서 全體의 外貌가 거칠고 剖檢時 肺臟은 全體의 出血性이었으며, 胸腔에는 多少의 凝固되 지 않은 血液이 流出되었고, 組織學的으로는 甚 한 程度의 多型核白血球(Polymorphonuclear leukocytes, PMNs)와 大食細胞가 血管內(第 1 圖), 氣管支內 및 肺胞組織內에 散在하였고, 肺胞內 에서는 感染菌의 小塊도 觀察되었다(第 2 圖).

따라서 이 實驗에서는 1×10⁶ CFU 감염群을 持續적으로 肉眼的 및 組織學的으로 觀察한 바

감염 후 5일에 限局性으로 肺炎이 誘發됨이 確 認되어 感染量을 1×10⁶ CFU로 決定하였다.

4. 魚腥草엑기스가 遲延型過敏反應에 미 치는 效果

魚腥草엑기스의 生體內 毒性能과 細菌感染結 果 얻어진 資料를 基礎로하여 設定된 實驗群에 서 經時的으로 遲延型過敏反應을 測定한 結果는 Table IV와 같다.

즉, 第 1 群은 1週째 0.36±0.10, 2週째에 0.38 ±0.12, 3週째에 0.40±0.07로써 對照群 0.26± 0.02에 比하여 顯著히 增加(P<0.05, P<0.01) 되었으나, 第 2 群에서는 對照群과 類似하였고, 第 3 群과 4群에서는 第 1 週째에 0.20±0.06 및 0.18±0.12로 對照群에서 보다 顯著히 減少되나, 第 3 群에서는 2週째부터, 第 4 群에서는 3週째부 터 正常으로 회복되는 傾向이었다. 그러나 第 5

Table IV. Effects of Houttuyniae Herba extract on delayed type hypersensitivity in mice

	Footpad swelling reaction at 24 hrs (1/100mm)		
	1 Week	2 Weeks	3 Weeks
One infected by <i>K. pneumoniae</i> on the fifth day in the middle of administering H.H. ext.	0.36±0.10*	0.38±0.12*	0.40±0.07**
One administered by H.H. ext. with infection of <i>K. pneumoniae</i> at the same time	0.28±0.11	0.28±0.09	0.29±0.06
One administered by H.H. ext. after five days when <i>K. pneumoniae</i> was infected.	0.20±0.06	0.27±0.08	0.28±0.10
One only infected by <i>K. pneumoniae</i>	0.18±0.12	0.21±0.05	0.26±0.03
One only administered by H.H. ext.	0.32±0.11*	0.34±0.09*	0.37±0.08**
One only administered by saline	0.26±0.02		

Footpad swelling reaction was measured at 24 hrs after challenged. Responses are expressed as Mean±S.E. values from at least 5 animals. *: P<0.05, **: P<0.01

Table V. Effects of Houttuyniae Herba extract on hemagglutination titers in mice

	Hemagglutination titers (\log_2)*		
	1 Week	2 Weeks	3 Weeks
One infected by <i>K. pneumoniae</i> on the fifth day in the middle of administering H.H. ext.	3.6±0.9	3.3±0.7	3.4±0.3
One administered by H.H. ext. after five days when <i>K. pneumoniae</i> was infected.	1.3±0.9	2.4±0.3	2.1±0.3
One administered by H.H. ext. after five days when <i>K. pneumoniae</i> was infected.	2.6±0.5	2.3±0.8	2.8±0.1
One only infected by <i>K. pneumoniae</i>	2.7±0.5	2.8±0.4	2.9±0.7
One only administered by H.H. ext.	3.3±0.9	3.4±0.7	3.3±0.9
One only administered by saline	3.4±0.4		

*: Titers were assayed after 5 days when mice were immunized(mean±S.E.).

Table VI. Effects of Houttuyniae Herba extract on hemolysin titers in mice

	Hemolysin titers (\log_2)*		
	1 Week	2 Weeks	3 Weeks
One infected by <i>K. pneumoniae</i> on the fifth day in the middle of administering H.H. ext.	4.0±1.0	3.9±0.6	3.8±0.9
One administered by H.H. ext. with infection of <i>K. pneumoniae</i> at the same time	2.6±0.9	2.8±0.7	2.8±0.5
One administered by H.H. ext. after five days when <i>K. pneumoniae</i> was infected.	2.7±0.8	2.6±0.1	2.6±0.8
One only infected by <i>K. pneumoniae</i>	2.2±0.7	2.5±0.4	2.4±0.5
One only administered by H.H. ext.	3.9±0.9	3.8±0.3	3.6±0.8
One only administered by saline	2.8±0.3		

*: Titers were assayed after 5 days when mice were immunized (mean±S.E.).

群에서는 시간이 경과함에 따라 顯著한 增加를 보였으며($P<0.05$), 특히 3週째에는 對照群에 比하여 뚜렷한 DTH의 增加가 있음을 알 수 있었다($P<0.01$).

5. 赤血球凝集素 및 溶血素價에 미치는 效果

各 實驗群을 實驗 5日前에 SRBC로 免疫시킨 후 眼窩靜脈叢을 穿刺하여 採血한 후 血清을 分離한 다음 血清內 SRBC에 대한 HA 및 HE 抗體價는 다음과 같다(Table V, VI).

HA抗體價는 全般的으로 週間에는 큰 差異가 認定되지 않았으나, 實驗群 間에는 多少의 差異를 보였으며, 특히 第2,3 및 4群에서는 對照群보다 낮았다. 그러나 이들 結果들간의 統計學的인 有意性은 認定되지 않았다.

HE抗體價는 週間的 差異보다는 實驗群間에 差異가 認定되었으며, 특히 第1群 및 5群은 對照

群에 比해 相當한 增加를 보였다.

그러나 이들 抗體價들 間에 統計學的인 有意性은 認定되지 않았다.

6. Erythrocyte rosette 形成能에 미치는 效果

魚腥草엑기스 投與에 의한 宿主의 細胞性 免疫機能의 活性與否를 알아 보코자 SRBC免疫 후 5일에 脾臟內 淋巴球를 分離하고 이의 抗原에 대한 結合力을 測定한 바 그 結果는 Table VII과 같다.

즉, 第1, 2 및 5群에서는 正常對照群의 23.1±1.3%에 比하여 有意한 增加를 보였으나($P<0.05$), 第3 및 4群에서는 正常對照群의 結果보다 낮으며, 또한 統計學的인 有意性도 認定되지 않았다.

7. 脾臟內 自然殺害細胞 活性에 미치는 效果

Table VII. Effects of Houttuyniae Herba extract on erythrocyte rosette formation of splenic lymphocytes in mice

	Percent of E. rosette forming cells*		
	1 Week	2 Weeks	3 Weeks
One infected by <i>K. pneumoniae</i> on the fifth day in the middle of administering H.H. ext.	29.3±0.2**	28.7±1.4**	28.4±0.7**
One administered by H.H. ext. with infection of <i>K. pneumoniae</i> at the same time	26.7±0.7**	27.2±1.6**	27.1±1.3**
One administered by H.H. ext. after five days when <i>K. pneumoniae</i> was infected.	19.5±1.6	20.3±1.8	21.1±2.6
One only infected by <i>K. pneumoniae</i>	18.4±1.4	21.1±1.4	22.4±0.7
One only administered by H.H. ext.	28.3±1.6**	27.1±1.9**	27.4±0.8**
One only administered by saline	23.1±1.3		

* : % of rosette = $\frac{\text{No. of rosette forming cells}}{\text{Total cells counted} \times \text{viability}} \times 100$ (mean × S.E.)

** : P < 0.05

Table VIII. Transient enhancement of the natural killer cell activities by Houttuyniae Herba extract.

	Percent lysis of conjugated target cells*		
	1 Week	2 Weeks	3 Weeks
One infected by <i>K. pneumoniae</i> on the fifth day in the middle of administering H.H. ext.	25.3±3.2	27.6±2.7	28.1±1.0
One administered by H.H. ext. with infection of <i>K. pneumoniae</i> at the same time	29.8±1.2	27.6±2.5	25.4±2.2
One administered by H.H. ext. after five days when <i>K. pneumoniae</i> was infected	28.1±2.6	23.8±1.0	23.2±2.1
One only infected by <i>K. pneumoniae</i>	30.6±1.8	21.2±2.8	22.6±1.6
One only administered by H.H. ext.	25.8±1.6	27.3±2.1	27.8±2.6
One only administered by saline	26.5±3.3		

* : % of NK cell activity = $\frac{\text{Total no. of conjugated target cells lysed}}{\text{Total no. of conjugated cells}} \times 100$ (mean ± S.E.)

魚腥草엑기스가 免疫學的 監視에 關與하는 自然殺害細胞의 活性에 미치는 影響을 알아 보고자 實驗한 結果는 Table VIII과 같다.

즉, 第 1 群과 5 群은 經時的으로 活性이 漸增되었으나, 第 2, 3 및 4 群은 第 1 週에서 對照群보다 活性이 增加되나 2 및 3 週에서는 오히려 減少되었다.

그러나 正常對照群과 實驗群사이에 統計學的인 有意性은 認定되지 않았다.

8. 組織學的 變化所見

1) 第 1 群

魚腥草엑기스投與 도중 5 日째에 細菌을 感染시킨 群으로서 感染 후 2 日에 實驗的으로 行한 剖檢所見은 肺臟 全般에 걸쳐 多少의 出血斑點

들이 있었으며, 이의 組織所見은 血管內에 PMNs가 多數 出現하였으며(第 3 圖), 小氣管枝內에 少量의 分泌物이 漏出되어 있고 細菌이 腔內에 存在할 뿐 아니라 氣管枝의 上皮細胞內로 浸襲(第 4 圖)하고 있었다. 또한 小氣管枝의 上皮細胞들은 다소 浮腫狀이었으며, 小氣管枝의 周邊에는 炎症細胞의 浸潤이 認識되었다. 第 1 週째에는 小氣管枝의 腔이 사교적 좁아지고 周邊에는 炎症細胞의 浸潤이 점차 擴大되어지는 所見(第 5 圖)이며, 肺胞內에서도 多少의 炎症細胞의 浸潤이 認定되었다. 2 週째에는 1 週째에서 보다는 病變의 進行이 肺胞까지 擴大되었으며, 大食細胞와 淋巴球의 浸潤이 있었고, 出血性病變의 進行과 더불어 부분적인 肺胞腔의 閉鎖가 認定되었

다(第6圖). 第3週에서는 第2週의 所見과 大同小異하며 점차 회복되어 가는 樣狀이었다.

2) 第2群

細菌의 感染과 同時의 魚腥草엑기스를 投與한 群으로서 感染 후 2일에 實驗的으로 行한 剖檢 所見은 肺臟 全般에 걸쳐 出血斑點이 많았으며, 組織所見은 小氣管枝內에 多量의 分泌物와 小數의 脫落된 氣管枝上皮細胞 및 PMNs들로 充滿되어있었고 血管內에는 相當수의 PMNs의 增加가 認定되며, 그 程度는 第1群에서 보다도 甚하였다.

1週째에는 氣管枝의 腔이 第1群에서 보다도 좁아지고 氣管枝周邊에 炎症細胞의 浸潤이 더욱 顯著하였으며, 2週째에는 病變이 進行됨에 따라서 PMNs, 大食細胞 및 淋巴球 등으로 充滿된 肺胞가 많았고(第7圖), 3週째에는 病變이 더욱 進行되어 있었다.

3) 第3群

細菌 感染 후 5日째부터 魚腥草엑기스를 投與한 群으로 感染 2日 후 實驗的 剖檢所見은 第1 및 2群보다도 病變이 더욱 進行되어 있었으며, 5日째에는 氣泡를 包含한 黃褐色 내지 赤褐色의 內容物이 氣管枝 및 小氣管枝의 分枝에 充滿되어 있고 大量의 PMNs가 氣管枝 및 氣管枝中隔에 浸潤되어 있었다(第8圖). 2週째에는 病變이 더욱 進行되어 正常的인 肺胞의 構造가 상당히 消失되면서 限局的으로 肺炎이 誘發되어 있었으며, 3週째에는 甚한 病巢에서 肺胞의 部分的인 壞死가 認定되었다.

4) 第4群

細菌단을 感染시킨 群으로 細菌感染 5日째의 所見은 第3群의 5일째의 所見과 同一하게 나타났으며, 1週째에는 定型的인 限局性 肺炎이 주로 中葉肺에서 發生되었으며, 때로는 前葉 및 後葉에서도 發生되는 경우도 있었다. 肺炎發生部位의 組織은 極甚한 出血과 炎症細胞들로 肺胞가 채워져 있어 所謂 無氣肺가 認定되었고(第9圖), 2週째病巢는 壞死性 出血性 肺炎으로 肺胞의 構造가 破壞되고 多數의 PMNs, 大食細胞, 淋巴球의 蓄積과 氣管支, 血管의 閉鎖 및 多樣한 程度의 組織壞死가 있었으며(第10圖), 3週째에는 壞死의 程度가 더욱 甚하여 組織學的 觀察이

어려운 樣狀이었다(第11圖).

5) 第5群

魚腥草엑기스만을 投與한 群으로 經時的으로 觀察된 組織所見은 初期에서부터 末期까지 多少의 淋巴球의 浸潤이 있는 所見(第12圖)으로 正常動物의 肺組織과 大同小異하였다.

6) 第6群

생리식염수만을 經鼻投與한 群으로서 2日째에 實驗的으로 摘出した 肺組織에서 氣管枝內에 極小數의 PMNs가 觀察되었을 뿐 時間의 經過함에 따라서는 正常動物의 肺組織과 大同小異하였다.

考 察

免疫이란 生體가 自己와 非自己를 識別하는 機構로서 外部로부터 侵入하는 微生物, 同種의 組織이나 體內에 생긴 不必要한 產物등과 特異하게 反應하여 抗體를 만들며, 이것을 排除하여 그 個體의 恒常性を 維持하는 現象으로 免疫反應이란 非自己를 抗原으로 認識하고 特異的인 抗體를 生産하여 이에 對處하여 處理하는 連鎖的인 反應이라 한다.⁶⁹⁾

近來 免疫學的인 側面에서 韓藥材에 對한 研究 報告로는 河⁷⁰⁾·韓⁷¹⁾·宋⁷²⁾·金⁷³⁾·高⁷⁴⁾ 등이 있으며, 魚腥草에 關한 免疫研究로는 劉⁵⁸⁾이 細胞性 및 體液性 免疫能을 增強시킨다고 하였고, 姜⁵⁹⁾은 自然殺害細胞 活性을 增進시킨다 하였고, 任⁶⁰⁾은 正常免疫細胞에 對해서 큰 毒作用을 나타내지 않는다고 報告하였다.

著者는 魚腥草가 肺炎, 肺膿瘍등의 疾患에 對하여 個體의 恒常性を 維持하는 作用이 있다고 생각되어 免疫活性 作用과 組織所見으로 魚腥草의 治療作用을 研究 檢討하기 爲하여 이 實驗을 實施하였다.

각종 韓藥材는 藥材의 栽培地, 生長期間, 採取時期 및 貯藏期間 등에 따라 藥效面에서 多少의 差異가 있음은 周知의 事實이다. 이에 著者는 魚腥草엑기스가 實驗動物에 미치는 毒作用을 알아 보고자 여러 濃度로 생쥐에 각각 經口投與 하였다.

Table I에서 栽培한 魚腥草엑기스의 ICR 생쥐에 對한 LD₅₀은 0.75 g/kg임을 확인하였다.

이 實驗의 結果는 中藥大辭典²⁾과 中藥藥理與 應用³⁾에 記載된 1.6 ± 0.081 g/kg에 比하면 약 1/2量에 해당되며 이러한 差異는 아마도 前記 한 栽培地, 生長期間 등의 諸般要因과 藥材의 抽出方法 및 實驗動物의 種類에 따른 個體의 感受性 程度의 差異 등이 關與되었으리라 思料 된다.

人體 및 動物에서 病原성이 크게 알려진 *K. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*를 選擇하고 魚腥草의 기스가 供試菌株의 發育抑制에 미치는 濃度を 알아 보코자 여러 濃度로 희석한 후 培養한 菌液을 接種하여 發育을 阻止하는 MIC를 求하였다. 그 結果 Table II에서와 같이 *K. pneumoniae*는 16~32 mg/ml, *Staphylococcus aureus*는 128~160 mg/ml, *Streptococcus pyogenes*는 32 mg/ml, *Escherichia coli*는 64~128 mg/ml이었다. 이 實驗의 結果 魚腥草의 有效成分中 decanoyl acetaldehyde가 多種細菌, 抗酸桿菌, 眞菌등에 抗菌作用이 顯著하다고한 中藥藥理與應用³⁾의 記錄과 이 實驗의 MIC를 比較하기는 어려우나 菌種에 따라서 病原性 細菌의 發育阻止 또는 殺菌能力이 다르며, 특히 *K. pneumoniae*에 抑制 效果가 높음을 알 수 있었다.

實驗動物에서 細菌의 感染에 의한 疾患의 惹起는 먼저 病原體의 選擇, 感染經路 및 感受性 이 있는 宿主의 選定이 무엇보다도 重要하다. 따라서 이 實驗에서는 魚腥草의 기스가 實驗動物 모델의 肺炎에 대한 豫防 및 治療의 效果를 評價할 目的으로 사람과 動物에서 肺炎을 誘發하며 治療하지 않을 때 致命率이 높은 *K. pneumoniae*를 選定하였다. 이 *K. pneumoniae*는 腠膜을 가진 菌으로써 이의 存在 如何에 따라 發病力이 크게 左右된다.⁷⁵⁻⁷⁶⁾ 그러므로 이 實驗에서는 菌株을 血液培地에 繼代培養시켜 病原성을 增強시킨 다음 여러 濃度를 經鼻投與하여 생쥐에서 實驗的 모델의 肺炎을 誘發시켰다. 그 結果 Table III에서와 같이 實驗에서 設定된 1×10^4 CFU의 細菌感染群에서는 微弱한 肺炎이, 1×10^8 CFU 感染群에서는 極甚한 肺炎이 誘發되어 이 實驗에서 構想하였던 期間에는 適合하지 않았다. 그러나 1×10^6 CFU의 細菌感染時에는 一

定期間 동안에 걸쳐 病變의 進行이 緩慢하여 最適의 接種菌量으로 決定하였다. 以上과 같이 菌의 特性把握, 投與菌量의 決定, 投與經路, 感受性 動物의 選定 및 菌의 投與에 따른 疾病의 進行狀態를 把握하는 方法은 앞으로 韓醫學에서 實驗動物을 모델로 하는 疾病의 惹起와 實驗 方法論的인 側面에서 多角度로 利用되어져야 된다고 생각된다.

宿主의 免疫機能은 細胞性免疫과 體液性免疫反應으로 大別되는데 이를 評價하는데는 여러 方法이 考案되어 있으며, 이들 中 實驗動物에서의 體液性 및 細胞性 免疫反應을 同時에 評價할 수 있는 方法으로는 Raffel과 Newel⁷⁷⁾이 開發報告한 SRBC를 抗原으로 利用한 手技가 그 簡便성과 銳敏성 때문에 자주 應用되고 있다. 그러나 SRBC에 의한 免疫能의 發現程度는 實驗動物의 株, 抗原의 投與經路, 投與量에 따라 相異한 結果가 招來된다.⁷⁸⁻⁸²⁾ 따라서 著者는 이 實驗에 앞서 供試한 正常 ICR 생쥐株에서의 投與 抗原의 最適濃度를 求하기 위하여 여러 濃度의 SRBC를 생쥐의 尾靜脈內로 注入 免疫시키고, 足趾腫脹으로 發現되는 DTH와 血中 抗體價(HA 및 HE)를 測定하였던 바 DTH發現에 最適感作 抗原量인 1×10^7 SRBC를 全實驗群에 投與하여 免疫機能의 消長을 評價하였다.

DTH反應은 免疫된 抗原에 대하여 受容體를 갖는 特異淋巴球(T, T_K 및 T_D 細胞) 集團과 大食細胞등에 의해 惹起되며, 免疫抗原에 대해 局所部位에 再感作된 抗原에 대하여 特異的 反應으로 惹起 注射 후 18~48時間에 紅斑 硬結 등이 나타나는 細胞性 免疫反應으로 宿主에 대하여 生體의 水準에서 評價할 수 있는 方法이다.

Table IV에서와 같이 DTH를 각 實驗群에서 測定 比較한 바 第1群과 5群에서 對照群보다 뚜렷한 增加가 있음을 알 수 있었다. 이러한 結果는 魚腥草의 기스가 生體의 免疫機能을 活性化시키고 있음을 短的으로 指摘해 주고 있으며, 第4群보다 2, 3群에서 DTH의 上昇은 더욱 免疫機能의 活性化에 關與하고 있음을 示唆한다고 본다.

HA와 HE抗體價는 感作抗原에 對한 特異抗體와 抗原과의 直接 또는 間接的인 反應으로 凝集

또는 溶血을 일으키는 現象이며, 抗原 抗體反應을 試驗管內에서 쉽게 判讀할 수 있는 간편한 方法으로 血中 免疫抗體의 消長을 測定하는데 널리 應用되고 있다. Table V, VI에서와 같이 HA價는 全般的으로 週間에서 보다는 實驗群間에 多少의 差異가 認定될 뿐 有意性이 있는 變化는 認定되지 않았다.

한편, HE抗體價는 第1群과 5群에서는 상당한 增加幅을 보였는데 이러한 結果는 魚腥草의 投與 후 生體에서 吸收되어 宿主의 防禦機能의 하나인 體液性 免疫反應에서 補體의 作用이 關與함을 示唆하는 것이라고 하겠다.

免疫適格細胞에 의한 抗原의 認識은 細胞膜 受容體에 抗原이 結合됨으로써 이루어지며, 그 結果 rosette形成으로 나타난다.⁸³⁻⁸⁴⁾ 따라서 rosette形成手技는 抗原結合性 細胞를 檢出하는 方法으로 利用되고 있고, 이러한 rosette形成은 주로 T細胞(E. rosette), B細胞(EA/EAC rosette) 및 大食細胞에서 나타나며⁸⁵⁻⁸⁶⁾, 그 形成은 細胞의 細胞親和性抗體의 吸收程度에 따라 多樣하게 發現된다. 따라서 rosette 形成手技는 免疫反應을 細胞學의 水準에서 評價하는 方法⁸⁷⁻⁸⁸⁾인 것은 물론 免疫抑制劑에 의한 免疫能의 評價⁸⁹⁾, 藥劑過敏反應의 測定⁹⁰⁾ 및 諸般感染性疾患에 있어서도 널리 應用되고 있다.^{87, 91)}

脾藏細胞의 E. rosette 形成手技는 末梢血液內 淋巴球에서와 마찬가지로 宿主의 免疫能을 評價하는 方法으로 사람 또는 免疫動物에서 자주 利用하고 있다. E. rosette는 사람의 T細胞와 SRBC가 自然的으로 結合하는 現象으로 E. rosette의 形成手技는 T細胞의 分離 및 이의 分布, 活性度 등을 測定하는데 多樣하게 利用되고 있다.^{86, 92)} 그러나 생쥐에 있어서는 사람에서와는 달리 E. rosette形成細胞가 전부 T細胞 뿐 아니고, 대부분의 T細胞와 小數의 大食細胞가 形成되고 있음이 밝혀졌다.⁶⁵⁾ 따라서 免疫생쥐에서 E. rosette 形成細胞의 測定은 T細胞 뿐 아니라 免疫에 關여하는 大食細胞의 測定方法이 될 수도 있다.

Table VII에서 E. rosette 形成率은 第1群, 第2群 및 第5群에서 正常對照群보다 有意한 增加를 보였다($P < 0.05$). 이러한 結果는 作動T細

胞가 rosette形成細胞라는 Wybran등⁹³⁻⁹⁵⁾의 報告, 細胞膜 受容體의 親和性이 antigen specific T細胞와의 作用力 增加로써 이루어진다는 Marshall등⁹⁶⁾과 Nowell등⁹⁷⁾의 報告로 미루어 魚腥草의 作用이 作動 T細胞의 機能을 選擇적으로 助長하였을 可能性과 SRBC와 結合할 수 있는 淋巴球膜에 直接 또는 間接으로 作用하여 T helper 細胞와의 協力作用을 增強시키는 물론 T suppressor 細胞의 活性을 抑制시킨 結果라고 생각된다.

細胞毒性反應을 媒介하는 作動細胞는 細胞毒性 T淋巴球, 抗體依存性 細胞媒介性細胞毒性反應에 關여하는 K細胞, 活性化된 大食細胞 및 NK細胞로 알려져 있다.⁹⁸⁻⁹⁹⁾ NK細胞는 Herberman등¹⁰⁰⁾과 Kiessling등^{98, 101)} 및 Zarling등¹⁰²⁾이 각각 獨自적으로 自然的 細胞媒介性 細胞毒性反應을 研究하던 중 淋巴球의 亞集團인 NK細胞를 發見한 以來, 淋巴腫, 癌, 肉腫 등을 包含한 여러 腫瘍細胞에 대하여 自然的 細胞毒性反應을 나타내어 腫瘍에 대한 所謂 T細胞 媒介性 監視機轉에 關與하기 때문에 腫瘍免疫뿐 아니라 骨髓移植에 대한 造血機能抵抗¹⁰³⁾ 때문에 骨髓移植分野에서도 重要視하고 있는 細胞이다.⁹⁹⁾ 더우기 NK細胞는 自家胸腺細胞의 亞集團과 virus感染細胞를 調節하는 役割¹⁰⁴⁻¹⁰⁵⁾도 가지고 있어 醫學의 모든 分野에서 本細胞에 대한 關心이 集中되고 있다. Timonen등¹⁰⁶⁾에 의해서 NK細胞의 單離方法이 새로이 研究報告되고 있으며, 더우기 이 實驗方法에서는 縱來까지 實施해오던 NK細胞의 recycling이 可能한 51Cr release assay 方法을 單細胞 水準에서 作動細胞와 標的細胞를 1:1로 結合시킴으로써 NK細胞의 recycling을 豫防할 수 있는 方法으로 諸 實驗群에서 脾藏內 NK細胞의 活性을 檢索하고자 實驗하였다.

Table VIII에서 모든 實驗群과 對照群과의 活性度 比較에 있어서 有意性이 있는 結果는 없었지만, 第1群과 5群은 時間이 經過함에 따라 점차 增加하나 第2群은 반대로 점차 減少되는 경향이였다. 特異한 것으로는 第3群과 4群의 1週群에서 상당한 增加가 認定되었는데 이는 NK細胞가 異種細胞에 대하여 細胞性 또는 體液性 免疫反應의 도움이 없이 獨自적으로 作用하여 殺害한다는 點을 勘案하면 感染初期에 이들 活

성이 증가된 것으로 생각되나 이 실험의 결과만으로는 알 수 없고, NK세포의 단일화 감염균과의 시험관내 실험이 앞으로 이루어져야 될 것으로 생각된다.

魚腥草엑기스가肺炎誘發動物에 있어서免疫學的인 諸般反應에 미치는 效果를 評價하면서 각 群에서 나타나는肺炎의 進行像을 觀察하고자 行한 組織學的 變化 樣狀은 第4群에서 定型的인 病變이 經時的으로 進行되었다. 그러나 魚腥草엑기스를 感染前 또는 以後에 投與함으로써 病變의 進行狀態가 輕減되는 所見이 觀察되었다. 이러한 結果는 魚腥草가 이 實驗에서 觀察했던 免疫學的인 機能을 亢進시켜준은 물론, 直接的인 藥理作用에 의해 나타난 結果로 해석할 수 있다.

以上과 같은 實驗의 結果를 綜合하면 魚腥草가肺炎의 治療에 藥理學的인 作用이 있음을 示唆하며, 그 治療機轉의 하나가 生體의 免疫機能의 亢進을 갖게 한다는 點을 指摘해 준다. 그러나 앞으로 이 實驗에서 行한 實驗條件을 더욱 擴張하여 實驗하므로써 魚腥草의 治療機轉을 더욱 明確하게 하여야 될 것으로 생각한다.

結 論

魚腥草가肺炎에 대한 豫防과 治療 效果를 調査하기 위하여 먼저 생쥐의 半數致死量, 供試菌株에 대한 抗菌力 試驗, 細菌感染에 의한 實驗的肺炎誘發을 實施하였고, 그후 免疫學的인 方法으로 遲延型過敏反應, 赤血球凝集素 및 溶血素價, 脾臟內淋巴球의 Erythrocyte rosette 形成能, NK細胞의 活性 그리고 組織學的인 變化像을 檢討한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 魚腥草엑기스의 LD₅₀은 0.75 g/kg이었다.
2. 抗菌 效果에 있어서 *Klebsiella pneumoniae*의 MIC는 蒸溜水로 抽出한 莖葉, 根 그리고 에타놀로 抽出한 全草의 엑기스에서는 16 mg/ml이었으며, 蒸溜水로 抽出한 全草의 엑기스에서는 32 mg/ml이었다.

*Staphylococcus aureus*의 MIC는 蒸溜水로 抽出한 莖葉, 全草에서 140 mg/ml, 根에서 160 mg/ml이었고 에타놀로 抽出한 全草의 엑기스에서는

128 mg/ml이었다.

*Streptococcus pyogenes*의 MIC는 蒸溜水 및 에타놀로 抽出한 엑기스에서 모두 32 mg/ml이었다.

*Escherichia coli*의 MIC는 蒸溜水 抽出엑기스에서는 128 mg/ml이었으나 에타놀 抽出엑기스에서는 64 mg/ml이었다.

3. *Klebsiella pneumoniae*의 適正肺炎誘發 菌量은 1×10^6 CFU이었다.

4. 遲延型過敏反應은 第1群과 5群에서 正常對照群 보다 有意한 增加를 보였다.

5. 赤血球凝集素 및 溶血素價는 實驗에 따라 多少의 增減은 있으나 有意性은 없었다.

6. 脾臟內 淋巴球의 Erythrocyte rosette 形成能은 正常對照群에 비해 第1群, 2群 및 5群에서 有意한 增加를 보일뿐($p < 0.05$, $p < 0.01$), 第3群과 4群에서는 減少하였다.

7. 脾臟內 NK細胞의 活性은 正常對照群과 實驗群 사이에 統計學的인 有意性은 認定되지 않았으나 第1群과 5群은 時間이 經過함에 따라 점차 增加되는 반면에, 第2群, 3群 및 4群은 1週째 一過性으로 活性이 增加되는 경향이었으나 2, 3週째에는 減少되었다.

8. 組織學的으로 觀察된肺炎의 進行狀態는 細菌感染 單獨에서 나타나는 定型的인肺炎에 비해 第1群, 2群 및 3群에서는 좀더 微弱 또는 病症이 恢復되는 경향이었으며 第5群에서는 投與初期에 淋巴樣細胞의 侵潤이 다소 觀察될 뿐 正常과 類似하였다.

以上の 結果는 魚腥草가 生體의 免疫機能을 亢進시키는 물론 組織學的인 所見으로肺炎, 肺膿瘍의 治療期間을 短縮시키는 것으로 思料된다.

(1987년 10월 1일 접수: 10월 11일 수리)

文 獻

1. 俞孝通·盧重禮·朴允德: 鄉藥集成分(全), 서울, 杏林出版社, 重刊, p.717, (1977).
2. 江蘇新醫學院: 中藥大辭典, 香港, 上海科學技術出版社, p.1439, (1978).
3. 王浴生: 中藥藥理與應用, 北京, 人民衛生出版社, p.709, (1983).
4. 全國中草藥匯編, 全國中草藥匯編, 北京, 人民衛生

- 出版社, 上册, p. 553, (1983).
5. 陳存人: 圖說 漢方醫藥大事典, 東京, 講談社, p. 293, (1982).
 6. 那琦·謝文全: 重輯名醫別錄全文, 第一報, 臺中, 中國醫藥學院研究年報, Vol. 7, p. 297, (1976).
 7. 孟詵·張鼎: 食療本草, 北京, 人民衛生出版社, p. 154, (1984).
 8. 山東省人民醫院: 實用藥物手冊, 山東省, 山東科學技術出版社, p. 94, (1981).
 9. 李時珍: 本草綱目, 臺北, 文光圖書有限公司, 下卷, p. 14, (1982).
 10. 小出良夫: 簡易和漢洋生藥全集, 和歌山縣, 小出聖救堂藥院, p. 160, (1933).
 11. 松尾潔: 岡山醫學會雜誌, 49, p. 844, (1937).
 12. 刈米達夫·木村雄四郎: 和漢藥用植物, 東京, 廣川書店, p. 363, (1939).
 13. 伊澤凡人: 原色版日本藥用植物事典, 誠文堂, p. 171, (1980).
 14. 唐慎微: 經史證類大觀本草, 서울, 崇文社, 影印, p. 572, (1976).
 15. 許浚: 東醫寶鑑, 서울, 大星文化社, 六卷, 影印, p. 217, (1981).
 16. 繆希雍: 神農本草經疏(五卷), 臺北, 商務印書館, p. 6, (1973).
 17. 劉文泰: 本草品匯精要, 北京, 人民衛生出版社, p. 891, (1982).
 18. 辛民教: 原色臨床本草學, 서울, 南山堂, p. 336, (1986).
 19. 陳存人: 中國藥學大辭典, 臺北, 旋風出版社, 下冊, p. 1265, (1981).
 20. 吳儀洛: 本草從新, 서울, 杏林書院, 影印, p. 179, (1972).
 21. 周鳳梧: 中藥學, 山東省, 山東科學技術出版社, p. 191, (1981).
 22. 難波恒雄: 原色和漢藥圖鑑(下), 大阪, 保育社, p. 35, (1980).
 23. 邱年永·張光雄: 原色臺灣藥用植物圖鑑(I), 臺北, 南天書局, p. 15, (1983).
 24. 戴新民: 中國藥材學(下), 臺北, 啓業書局, p. 1058, (1981).
 25. 謝觀: 中國醫學大辭典(四冊), 臺北, 商務印書館, p. 4295, 1981.
 26. 成都中醫學院: 中藥學, 上海, 上海科學技術出版社, p. 83, (1982).
 27. 吳盛義, 原色實用臺灣青草藥, 第2冊, 臺北, 用山書店印行, p. 223, (1982).
 28. 醫藥研究社編: 古今中藥集成, 高雄, 大眾書局, p. 476, (1979).
 29. 中國科學院華南植物研究所: 常用中草藥彩色圖譜, 第2冊, 廣東省, 廣東人民出版社, p. 44, (1979).
 30. 中國生草藥研究發展中心編: 中國草藥手冊, 臺北, 宏業書局有限公司, p. 180, (1977).
 31. 中山醫學院: 中藥臨床應用, 廣東省, 廣東人民出版社, p. 112, (1976).
 32. 中華人民共和國衛生部藥典委員會: 中華人民共和國藥典(一部), 北京, 人民衛生出版社, p. 368, (1978).
 33. 河南省衛生廳: 河南省中藥材炮制規範, (修訂本), 河南省, 河南科學技術出版社, p. 343, (1983).
 34. 湖南省衛生廳: 湖南省中藥材炮制規範, 湖南省, 湖南科學技術出版社, p. 204, (1983).
 35. 湖北省革命委員會衛生局: 湖北中草藥志(一), 湖北省, 湖北人民出版社, p. 622, (1978).
 36. 湖北省革命委員會衛生局: 中草藥炮制規範, 湖北省, 湖北人民出版社, p. 184, (1979).
 37. 胡月英·宣明盛: 雲南抗癌中草藥, 雲南省, 雲南人民出版社, p. 17, (1982).
 38. 甘偉松: 臺灣藥用植物誌, 臺北, 國立中國醫藥研究所出版, 第1卷, p. 62, (1980).
 39. 蘭茂: 滇南本草, 雲南省, 雲南人民出版社, 第1卷, p. 66, (1976).
 40. 謝惠民: 常用藥物知識, 北京, 科學出版社, p. 129, (1980).
 41. 劉國柱·周正仁·歐潤芝: 臺灣野生可食植物, 臺北, 國立中國醫藥研究所, p. 36, (1978).
 42. 浙湖·潘杏初: 標準藥性大字典, 臺北, 新文豐出版公司, p. 336, (1977).
 43. 赤松金芳: 新訂和漢藥, 東京, 醫齒藥出版株式會社, p. 538, (1980).
 44. 中村晴吉·太田達男·福地言一郎: 56, p. 441, (1936).
 45. 高木敬次郎·木村正康·原田正敏·大塚恭男: 和漢藥物學, 東京, 南山堂, p. 182, (1983).
 46. 木村雄四郎·西川洋一: 藥學雜誌, 73, 196(1953).
 47. 日本公定書協會: 日本藥局方解說書(第十改正), 東京, 廣川書店, p. D-420 (1981).
 48. 福田得志: 治療新報, 28, 10 (1929).
 49. 太田達男: 藥誌, 62, 105 (1942).
 50. 益澤博: 岡山醫學會雜誌, 52, 1813 (1940).
 51. 赤松金芳: 千葉醫學會誌, 8, 996 (1929).
 52. 赤松金芳: 千葉醫學會誌, 8, 1248 (1929).

53. 渡邊武・荒木豊成・緒方浩一・後藤實・伊藤寶務：
武田研究所年報，p.14, p.92 (1955).
54. 赤松金芳：千葉醫學會誌，11, 1009 (1932).
55. 小菅卓夫・磯谷遙：藥學雜誌，73, 435, (1953).
56. 亘繁：大阪大學醫學雜誌，5, 108 (1952).
57. 古澤良雄・黑澤雄一郎・中馬一操：農藝化學會誌，
p.47, p.359 (1973).
58. 劉正材・尤煥文：中醫免疫，四川省，重慶出版社，
p.57, (1983).
59. 姜允皓：慶熙大學校 大學院 博士學位論文 (1986).
60. 任宰訓：慶熙大學校 大學院 博士學位論文 (1986).
61. MacDonald, T.T. and Carter, P.B.: *J. Immunol.*
122, 2624 (1979).
62. Yoshikai, Y., Miake, S., Matsumoto, T., Momoto,
K. and Takeya, K.: *Immunol.* 38, 577 (1979).
63. Coombs, R.R.A. and Fiset, M.L.: *Brit. J. Exp.*
Path., 35, 472 (1954).
64. Stavitsky, A.B.: *Immunol.* 72, 360 (1954).
65. Bach, J.F. and Darderne, M.: *Cell. Immunol.*, 3,
1 (1972).
66. Van Oss, C.J., Fuji, H., Wicher, K., Rabin, B.
and Kite, J.: *Methods in immunodiagnosis.* John
Willy & Sons, 166, (1975).
67. Grimm, E. and Bonavida, B.: *J. Immunol.* 123,
2861 (1979).
68. Grimm, E., Thoma, J.A. and Bonavida, B.: *J.*
Immunol. 123, 2870 (1979).
69. 李淵台：最新免疫學，서울，集文堂，p.33 (1985).
70. 河大有・李正鎬：大韓免疫學會誌，1, 45(1979).
71. 韓龍男・柳淑博：人蔘研究報告，p.285 (1979).
72. 宋昊竣：大韓漢醫學會誌，6, 104 (1985).
73. 金德鎬：慶熙大學校 大學院 博士學位論文 (1985).
74. 高炳熙：慶熙大學校 大學院 博士學位論文 (1986).
75. Jawetz, E., Melnick, J.L. and Adelberg, E.A.:
Review of Medical Microbiology, 14ed, 230(1980).
76. Tortora, G.J., Funke, B.R., and Case, C.L.: *The*
Benjamin/Cumming Publishing Co., 264, 589
(1982).
77. Raffel, S. and Newel, J.M.: *J. Exp. Med.* 132,
823 (1958).
78. Argov, S., Cochran, A.J., Karre, K., Klein, G.O.
and Glein, G.: *Int. J. Cancer.* 23, 759 (1981).
79. Dipple, A. and Hayes, M.E.: *Biochem. Biophys.*
Res. Commun. 91, 1225 (1979).
80. Ehrlich, R., Efrati, H. and Bar-Eyal, A., *Int. J.*
Cancer. 26, 315 (1980).
81. Embleton, M.J. and Heidelberger, C.: *Cancer*
Res. 35, 2049 (1975).
82. Friedewald, W.F. and Rous, P.: *J. Exp. Med.*
80, 101 (1944).
83. Bach, J.F., Mullner, J.Y. and Darderne, M.:
Nature. 227, 1257 (1970).
84. Wilson, J.D.: *Immunology.* 25, 185 (1973).
85. Greaves, M.F. and Miller, E.: *Cell. Immunol.*
1, 37 (1970).
86. Wilson, T.D. and Miller, J.F.A.P.: *Eur. J.*
Immunol. 1, 501 (1971).
87. Roberts, G.D. and Larsh, H.W.: *Infect. Immun.*
10, 30 (1974).
88. Shearer, G.M., Cudkowicz, G., Connell, M.J.
and Priore, R.L.: *J. Exp. Med.* 128, 437(1968).
89. Bach, J.F., Darderne, M. and Fournier, C.:
Nature. 222, 998 (1969).
90. Perrudet-Badoux, A. and Frei, P.C.: *Int. Arch.*
Allergy 41, 149 (1971).
91. Roberts, G.D. and Larsh, H.W.: *J. Infect. Dis.*
124, 264 (1971).
92. Biozzi, G., Stiefel, C., Mouton, S., Bouthillier,
Y. and Deceusefond, C: *J. Immunol.* 14, 7
(1968).
93. Wybran, J., Carr, M.C. and Fudenberg, H.H.:
J. Clin. Invest. 51, 2537 (1972).
94. Wybran, J. and Fudenberg, H.H.: *Assoc. Am.*
Physicians 84, 239 (1971).
95. Wybran, J., Levin, A.S., Spitler, L.E. and Fu-
denberg, H.H.: *N. Engl. J. Med.* 288, 710
(1973).
96. Marshall, W.H., Valentine, F.T. and Lawrence,
H.S.: *J. Exp. Med.* 130, 327 (1969).
97. Nowell, P.C., Daniele, R.P. and Winger, L.A.:
J. Reticuloendothel. 17, 47 (1975).
98. Kiessling, R. and Wigzell, H.: *Immunol. Rev.*
44, 165 (1979).
99. Rode, J.C., Karre, K. and Kiessling, R.; *Prog.*
Allergy. 28, 69 (1979).
100. Herberman, R.B., Nunn, M.E., and Lavrin, D.
H.: *Int. J. Cancer* 16, 216 (1975).
101. Kiessling, R., Klein, E. and wigzell, H.: *Eur.*
J. Immunol. 5, 112 (1975).
102. Zarlring, J.M., Nowinsky, R.C. and Bach, F.

- H.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **72**, 2780 (1975).
103. Savary, C. and Lotzova, E.: *J. Immunol.* **120**, 239 (1978).
104. Anderson, M.J.: *Infect. Immun.* **20**, 608(1978).
105. Gidlund, M., Orn, A., Wigzell, H., Senik, A. and Gresser, I.: *Nature* **273**, 759 (1978).
106. Timonen, T. and Saksela, E.: *J. Immunol. Methods* **36**, 285 (1980).

Legends for Figures:

- Fig. 1.** Two days later, experimental mouse model of pneumonitis induced by *K. pneumoniae* (1×10^8 CFU/mouse)
Severe infiltration of polymorphonuclear leukocytes and macrophages in lumen of blood vessel is noted. H and E $\times 100$
- Fig. 2.** Two days later, experimental mouse model of pneumonitis induced by *K. pneumoniae* (1×10^8 CFU/mouse)
Occasionally the dark colored *K. pneumoniae* cells are present in the alveolar sac (arrow). H and E $\times 100$
- Fig. 3.** Two days later in Group I:
Similar picture is seen in Fig. 1. H and E $\times 400$
- Fig. 4.** Two days later in Group I:
Higher magnification of intracytoplasmic *K. pneumoniae* inclusions (arrow). Some of *K. pneumoniae* are discernible in the vesicle. H and E $\times 1,000$
- Fig. 5.** One week later in Group I:
A section of lung through an infiltrated area showing PMNs exudate and some mononuclear cells in the intactness of the bronchial epithelial cells. H and E $\times 40$
- Fig. 6.** Two weeks later in Group I:
Mild inflammatory cell infiltration in the alveolar sac is noted. H and E $\times 100$
- Fig. 7.** Two weeks later in Group II:
A section of lung through an infiltrated area showing PMNs exudate and mononuclear cells in the alveolar sac. H and E $\times 100$
- Fig. 8.** Five days later in Group III:
A section of lung specimen demonstrate diffuse alveolar inflammatory infiltrate, relative sparing of the terminal airway. H and E $\times 100$
- Fig. 9.** One week later in Group IV:
A section of lung specimen demonstrates diffuse alveolar inflammatory infiltrate and relative hemorrhage. H and E $\times 100$
- Fig. 10.** Two weeks later in Group IV:
More progressed pneumonia is seen in Fig. 10.
- Fig. 11.** Three weeks later in Group IV:
Much more progressed pneumonia is seen in Fig. 11.
- Fig. 12.** A lung administered by *Houttuyniae Herba* extract shows no evidence of inflammatory reaction. However, mild infiltration of lymphoid cell is noted. H and E $\times 40$



