

加味補兒湯이 免疫機能 增進效果에 미치는 影響

鄭連熙* · 李漢哲** · 柳同烈**

*大田大學校 大學院 韓醫學科 小兒科 專攻

**大田大學校 韓醫科大學

ABSTRACT

The Study on the Effect of Gamiboatang (GMBT) on the Proliferation of Immune Function in Mice

Jeong Yeon-hee
Dept. of Oriental Medicine
Graduate School, Taejŏn University
(Directed by Prof. Yoo Dong-yeul, O.M.D., Ph.D.)

This study was carried out to prove the effects of GMBT on the proliferation of splenic lymphocyte, active change of macrophage, T cell and B cell in continuous medication GMBT.

The result were obtained as follows :

1. GMBT promote proliferation of splenic lymphocyte in vitro.
2. GMBT pretreated group was showed higher immune response than control group.

3. GMT was not a rising effect in Con A but a rising effect in PHA.
4. GMT treated group had highly produced more than 70% NO quality compared with control group.
5. GMT was twice effect compared with control group in antibody production capacity of SRBC but meaningless in that of Anti-HBs Titer.

I . 緒論

加味補兒湯¹⁾은 水土丹²⁻⁶⁾에서 貢砂仁, 白豆蔻, 陳皮, 元肉을 加하고 胡黃連, 使君子肉, 蘆薈를 去한 方劑로 眞陰을 補하여 先天不足을 補하고 腎水를 滋養하여 小兒의 成長 發育을 促進시키고 脾胃機能을 圓滑히 하여 營養作用과 新陳代謝를 도와 生氣를 만들어 抵抗力을 키워주는³⁻⁶⁾ 小兒의 虛弱證을 治療할 目的으로 作方되었다¹⁾.

水土丹에서 水는 六味地黃丸을, 土는 肥兒丸을 各各 指稱하는 것으로^{3,7)}, 六味地黃丸은 錢⁸⁾의 《小兒藥證直訣》에 記錄된 以來로 眞陰을 補하여 先天不足을 補하고 腎氣虛乏으로 發生하는 諸證을 治療하는데 널리 活用⁸⁻¹⁵⁾되었

고, 肥兒丸은 陳¹⁶⁾의 《太平惠民和劑局方》에 記錄된 以來로 消疳과 補虛의 意味¹⁶⁾로 健脾清熱, 消積驅蟲하여 脾胃 虛弱으로 因한 蟲積腹痛, 消化不良, 面黃體弱 등의 慢性 虛弱性疾患에 活用되었다^{6,16,17)}.

虛弱證에 關해서 陳¹⁸⁾은 “小兒之病 虛者十之九 實者十之一 故 藥宜補爲善”이라 하여 小兒의 病은 90%가 虛症이라고 하였고, 楊¹⁹⁾은 邪氣와 精氣와의 關係에 대하여 病邪가 人體內에 侵入하여 精氣가 病邪로 더불어 抵抗하면서 邪氣와 精氣의 힘이 公히 旺盛할 때를 實證이라 하고 精氣가 抵抗하지 못하고 虛弱해진 狀態를 虛症이라 하였다.

그리고 《黃帝內經》²⁰⁾에서는 “精氣

奪則虛”，“正氣存內 邪不可干”，“風雨寒熱不得虛 邪不能獨傷人” 및 “邪之所湊 其氣必虛”라고 하여 虛란 精氣가 奪한 것으로 發病이 있는 곳에는 반드시 精氣虛弱이 있어서²¹⁾, 疾病의 成立 過程中에서 生體의 抵抗性을 重要하게 여겼음을 알 수 있고, 그 關與因子를 正氣라고 하였으며²²⁾, 正氣는 眞氣와 同一한 것으로 人體生命活動의 基本物質이라 한 것을 보면 免疫機能에 關聯 지을 수 있다²³⁾.

免疫이란 初期에는 어떤 傳染性疾患의 再感染에 대한 防禦反應 卽 特定한 傳染性疾患에 對하여 特異的인 抵抗性이 부여된 宿主의 能力을 意味하고 있었다.

그러나 지금에 이르러는 免疫概念이 漸次 擴大되어 어떤 種類의 傳染性疾患에 對하여 先天的으로 가지고 있는 抵抗性도 包含시켜서 이를 先天性 혹은 自然免疫이라 하여 매우 重要時하고 있으며²²⁾, 이는 《黃帝內經》²⁰⁾에서 “不治已病 治未病”이라하여 免疫을 疾病除去의 意味 뿐만 아니라 豫防을 爲 主로 하는 思想을 內包하는 것과 關聯 지어 볼 수 있어서 免疫疾患의 治療에서도 扶正祛邪法을 臨床에서 자주 活用하고 있다²⁴⁾.

免疫에 대한 實驗研究로 元²³⁾은 補兒湯이 免疫反應에 미치는 實驗的 研究를, 金²⁴⁾은 歸龍湯이 免疫反應에 미치는 實驗的 研究를, 金²⁵⁾은 四君子湯, 四物湯 및 八物湯이 prednisolone으로 誘發된 생쥐의 免疫反應低下에 미치는 影響을 報告하였으나, 加味補兒湯이 免疫增進效果에 미치는 影響에 關한

報告는 아직 接하지 못하였으며, 近來 小兒에 있어 疾病의 變遷을 살펴보면, 感染病과 營養失調症등은 經濟狀態의 改善과 各種治療劑의 出現으로 急激히 減少하였으나, 體質의 機能的으로 誘發되는 小兒虛症의 諸般症狀은 顯著하게 늘고 있는 實情이다.

이에 著者는 補血滋陰, 滋養腎水, 健脾清熱, 滲濕行氣하는 效能이 있는 加味補兒湯이 免疫增進效果에 미치는 影響을 觀察하기 爲하여 正常 Balb/C mouse의 脾臟細胞에 미치는 影響과, 加味補兒湯을 계속 投與한 생쥐에서 先天性 非特異 免疫을 나타내는 大食細胞의 活性과 特異 免疫을 나타내는 T 細胞와 B 細胞의 活性 變化를 調査한 바 有意性이 있었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗 材料 및 方法

1. 材料 및 動物

1) 藥材

本 實驗에 使用한 加味補兒湯의 處方構成은 大田大學校 附屬韓方病院 處方集¹⁾에 準하였으며 使用한 藥劑는 大田大學校 附屬韓方病院에서 購入한 後 精選하여 使用하였고, 處方 1貼의 內容과 分量은 다음과 같다.

Prescription of Gamiboatang

韓藥名	生藥名	分量(g)
熟地黃	<i>Rehmanniae Radix</i>	12
山藥	<i>Dioscoreae Radix</i>	6
山茱萸	<i>Corni Fructus</i>	6
白茯苓	<i>Hoelen</i>	4
牡丹皮	<i>Moutan Cortex Radicis</i>	4
山查肉	<i>Crataegi Fructus</i>	6
澤瀉	<i>Alismatis Rhizoma</i>	4
神曲	<i>Massa Medix Fermentata</i>	4
麥芽	<i>Hordei Fructus Germinatus</i>	4
貢砂仁	<i>Amomi Fructus</i>	4
人蔘	<i>Ginseng Radix</i>	2
毛黃連	<i>Picrorrhiae Rhizoma</i>	2
甘草	<i>Glycyrrhizae</i>	2
白朮	<i>Atractylis Rhizoma</i>	2
木香	<i>Aucklandiae Radix</i>	2
白豆蔻	<i>Amomi Rotundus Fructus</i>	2
陳皮	<i>Citri Pericarpium</i>	4
元肉	<i>Longanae Arillus</i>	6
Total amount		76

2) 動物

(1) 動物

實驗動物은 韓國 化學 研究所에서 購入한 自性 Balb/c mouse 6주령을 購入하여, 2週日 동안 實驗室 環境에 適應시킨 後 實驗에 使用하였다. 飼料은 固形飼料(삼양사료(株), 항생제 무첨가)와 물을 充分히 供給하였다.

3) 試藥 및 抗原

(1) 試藥

實驗에 使用된 試藥은 Mitogen으로서 Concanavalin A(Con A), Phytohae maggultin A(PHA), Lipopolysacchari-

rides(LPS)는 Sigma社 製品을 使用하였으며, 動物細胞 培養用 배지는 RPM I-1640과 Iscove's Modified DMEM(IMDM)를 GIBCO사에서 購入 使用하였고, ³H-Thymidine은 Amersham에서 購入하였으며, 기타 一般 試藥은 特級 試藥을 使用하였다.

(2) 抗原

抗原으로는 緬羊赤血球(Sheep Red Blood Cell; SRBC)와 B型 肝炎 바이러스 表面抗原을 使用하였다. 緬羊赤血球는 緬羊의 頸靜脈에서 採血한 血液을 同量의 Alsever's Solution(Glucose 20,5g/l, Sodium Citrate 8.0g/l, Citr-

ic Acid 0.55g/l, Sodium Chloride 4.2g/l)을 加한 것을 한국메디아에서 供給 받아 4℃에서 보관 사용하였으며 사용 전에 HBSS로 1회 水洗하였다. B型 肝炎 바이러스 表面抗原은 B型 肝炎 保菌者의 血液에서 바이러스 表面抗原을 純粹 分離한 것을 LG化學 醫藥品 事業部로부터 供與받아 使用하였다.

2. 方法

1) 檢液調製

加味補兒湯 3貼 分量에 蒸溜水 1000ml을 添加하여 熱湯 抽出器(제조 회사)에서 3時間 동안 抽出하여 抽出液을 얻고, 이를 吸入 濾過하여 濾液을 減壓 蒸溜裝置(Rotary evaporator, Buchi 461, Switzzland)로 減壓 濃縮하고, 濃縮液을 다시 凍結 乾燥機(Freeze dryer, FDU-540, Eyela, USA)를 이용하여 완전 건조하여 냉동 보관하였으며, 實驗에 適當 濃度로 溶液을 製造하여 使用하였다.

2) 檢液 投與 및 免疫

Balb/c 생쥐 5마리를 1群으로 하여 正常群, 低用量 投與群, 正常 投與群으로 3個 群으로 나누고, 低用量 投與群은 마리당 10mg/day, 正常 投與群은 25mg/day 씩 7日間 投與한 後 實驗하였다. 免疫 實驗은 같은 方法으로 群을 나눈 後 低用量 投與群은 마리당 10mg/day, 正常 投與群은 25mg/day의 加味補兒湯 抽出物, 또는 生理食鹽水를 매일 經口 投與하였다. 實驗 始作

1日次와 7日次에 各 Balb/c 생쥐의 尾 靜脈에 4×10^8 cells/ml 濃度의 緬羊赤 血球 懸濁液을 0.2ml注射하였고, 0.09 μ g의 B型 肝炎 바이러스 表面抗原을 腹腔 注射하여 免疫시켰다.

3) 採血 및 血清 分離

採血은 에테르로 麻酔 시킨 후 心臟에서 採血하여 실온에서 보관하여 응고시켰다. 이를 遠心分離機(Microfuge, 한일)를 이용하여 10,000rpm에서 5分間 遠心分離하여 上층의 血清을 얻어 56℃에 30分間 非動化시킨 後 凝集素 價 및 溶血素價의 측정에 使用하였다.

4) 大食細胞 分離 및 脾臟細胞 培養

檢液投與 또는 免疫이 끝난 쥐를 麻酔後 腹腔에 6ml의 cold RPMI 배지를 注射하고, 1分間 가볍게 腹部를 按摩한 後 培地를 흡입하여, 細胞 숫자를 계산한 後 2×10^5 cells/well되게 稀釋하여 24 well plate에 분주 하였다. 大食細胞 分離를 완료한 後 脾臟을 摘出하여 PBS로 3회 水洗 後 Mesh Screen(Sigma, USA)위에 올려 놓고 가위와 유리봉을 使用하여 脾臟細胞를 분리하고 RPMI 배지를 添加하여 細胞 懸濁液을 만들었다. 이 懸濁液을 4℃에서 10分間 定置한 後 上層液을 取하고 3회 水洗하여 組織 切片과 細胞 덩어리를 除去하고, 이를 10ml의 cold RPMI배지에 懸濁시켰다. 이 懸濁液을 Ficol(Pharmacia) 溶液 3ml위에 가볍게 올려놓고, 2000rpm에서 20分間 遠心分離(한일)하여, Ficol 溶液層 위에

걸려있는 細胞를 回收하여 배지로 3회 水洗 後 細胞 숫자를 計數하였다. 이 脾臟 細胞를 96 well plate의 각 well에 5×10^5 cells씩 添加하고, 檢液과 Con A, PHA를 濃度別로 처리한 後 細胞를 37°C에서 48時間 培養하였다.

5) [3H]Thymidine uptake assay

檢液과 mitogen등을 처리한 細胞의 增殖程度를 측정하기 爲하여 各 群의 생쥐의 脾臟細胞를 96 well plate의 各 well에 5×10^5 cells씩 添加하고, 檢液과 Con A, PHA를 濃度別로 處理한 後 細胞를 37°C에서 48時間 培養 後 50 μ Ci/ml 의 [methyl-3H] Thymidine 을 添加한 後 다시 18時間 배양하였다. 細胞內로 吸收된 放射線 同位元素의 量을 측정하기 위하여 細胞만을 細胞收集機(Cell Harvester,)를 사용하여 유리섬유 여지(Glass microfiber filter, Whatman)위에 捕獲하고, 건조한 後 放射線 測定器(Liquid Scintillation Counter,)를 利用하여 放射線 同位元素의 量을 測定하였다.

6) 赤血球 凝集素價의 測定

凝集素價(hemagglutinin titer)의 측정은 Zaalberg의 方法²⁶⁾에 準하여 하였다. 分離한 血清을 56°C 30分間 非動化해서 microtitration plate (V Bottom, Becton dikinson, Falcon, U.S.A)의 各 well에 磷酸緩衝食鹽液으로 2倍 系列 稀釋(원액, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512, 1024배 稀釋)한 血清 25 μ l에 緬羊赤血球 浮遊液 (1×10^8 cells/ml) 50 μ l씩 加하여 잘 混和한 다음 덮개를하고 37°C

incubator에서 24時間 培養 後 凝集程度를 判讀하였으며 判定은 赤血球 凝集을 일으키는 血清의 最高 稀釋倍數를 log2값으로 計算하여 凝集素價를 定하였다.

7) 赤血球 溶血素價의 測定

溶血素價(hemolysin titer)의 측정은 分離한 血清을 56°C 30分間 非動化해서 microtitration plate (v bottom)의 各 well에 磷酸緩衝食鹽液으로 2배 계열 희석(원액, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512, 1024배 희석)한 血清 25 μ l에 緬羊赤血球 浮遊液(1×10^8 cells/ml) 50 μ l씩 加하여 잘 混化하고 Guinea pig complement를 20 μ l 각각에 加하고 37°C incubator에서 1時間 培養 後 溶血을 判定하였다.

8) NO 生成量 測定

NO 生成量을 測定하기 위한 試藥인 Griess 試藥은 溶液 A(0.2% Naphthyl ethylene diamine dihydrochloride in D.W)와 溶液 B(2% Sulfonylamide in 5% H₃PO₄)를 製造하고 冷暗所에 보관하며, 사용直前に 두 溶液을 1:1로 混 合하여 混合溶液을 使用한다. 大食細胞가 生成하는 NO의 量을 測定하기 위하여 48時間과 120時間 동안 培養한 大食細胞의 培養上層液 100 μ l를 96 well plate에 分注하고, 다시 混合溶液 100 μ l를 分注한 後 ELISA reader를 使用하여 540nm에서 吸光度를 測定하였고, 標準 檢量 曲線은 Sodium Nitrite를 0 - 80 μ M사이에서 測定하였다.

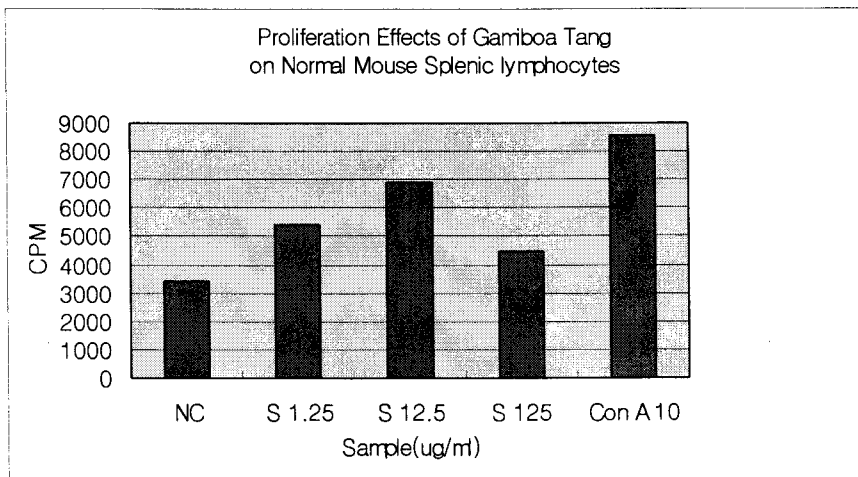
III. 實驗成績

1. 加味補兒湯의 免疫細胞 分裂 促進效果(I)

免疫機能의 重要한 役割을 맡고 있는 免疫細胞에 加味補兒湯이 미치는 影響을 알아 보기 위하여 正常 Balb/c

생쥐의 脾臟細胞에 1.25ug/ml, 12.5ug/ml, 125ug/ml의 加味補兒湯 抽出物과 陽性對照群으로 Con A를 10ug/ml 濃度로 處理하고, 48時間 後에 [³H] Thymidine uptake assay를 수행한 結果 Fig. 1에서와 같이 加味補兒湯은 用量 增加에 따라 正常 쥐의 脾臟細胞에 作用하여 그 細胞成長을 促進시켰다.

Fig. 1. Proliferation Effects of Gamiboatang on Normal Mouse Splenic Lymphocytes.

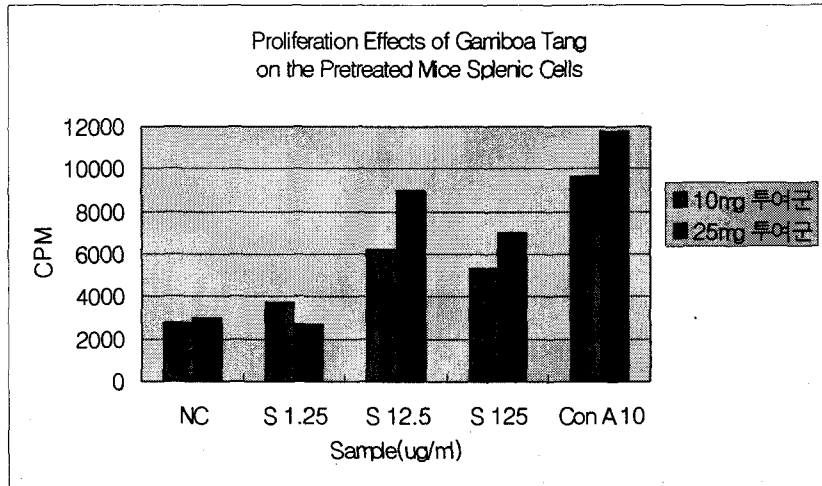


2. 加味補兒湯의 免疫細胞 成長 促進效果(II)

加味補兒湯을 7日間 服用시킨 Balb/c 생쥐의 免疫細胞에 加味補兒湯이 미치는 影響을 알아 보았다. Balb/c 생쥐의 脾臟細胞에 1.25 ug/ml, 12.5ug/ml, 125ug/ml의 加味補兒湯 抽出物과 陽性 對照群으로 Con A를 10ug/ml 濃度로 처리하고,

48時間 後에 [³H] Thymidine uptake assay를 수행한 結果 Fig. 2에서와 같이 加味補兒湯 投與群도 Fig. 1의 正常群과 같은 양상으로 試驗管에서 免疫細胞의 增殖이 加味補兒湯 添加에 따라 增加하였고, 正常群보다는 加味補兒湯 投與群이 加味補兒湯 投與群內에서는 25mg 投與群이 10mg 投與群보다 그 增強 效果가 確實하였다.

Fig. 2. Proliferation Effects of Gamiboatang on the Pretreated Mice Splenic Cells.

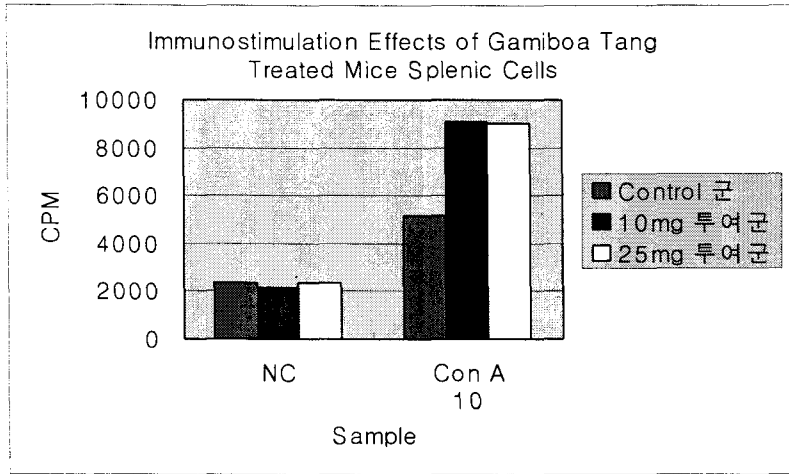


3. 加味補兒湯 事前投與가 免疫增進에 미치는 影響

正常群과 加味補兒湯을 7日間 投與한 群에서의 抗原 刺戟 後에 反應性을 알아보기 위하여 각 群의 脾臟 細

胞를 T cell mitogen인 Con A로 刺戟한 結果 Fig. 3에서와 같이 Con A에 對한 刺戟에 대한 增殖 反應은 모든 群에서 다 있었으나 그 反應의 程度는 加味補兒湯 投與群이 意味있게 增加하였다.

Fig. 3. Immunostimulation Effects of Gamiboatang Treated Mice Splenic Cells.



4. T 細胞 Mitogen에 대한 影響(I)

T 細胞 mitogen인 PHA에 대한 效果를 正常群과 加味補兒湯 投與群에서 調査하였다. 各 群의 쥐에서 分離한 脾臟細胞에 PHA, PHA와 加味補兒湯을 처리한 結果가 Fig. 4, 5와 같이 正常群이나 加味補兒湯 事前 處理群 모두에서 PHA 投與에 의하여 脾臟細胞의 增殖이 有意性 있게 증가하

였으며, 加味補兒湯의 複合 處理는 PHA 處理 效果를 더 증가시키고 있다.

또한 Fig. 5에서와 같이 加味補兒湯 事前 處理群에서는 用量增加에 의한 效果增加를 보았다.

더 나아가 앞에서의 結果와 같이 125ug의 加味補兒湯 處理는 두 경우 모두에서 增殖效果를 抑制하는 效果를 보였다.

Fig. 4. Mitogenic Effects of Gamiboatang and PHA on the Normal Mice Splenic Cells.

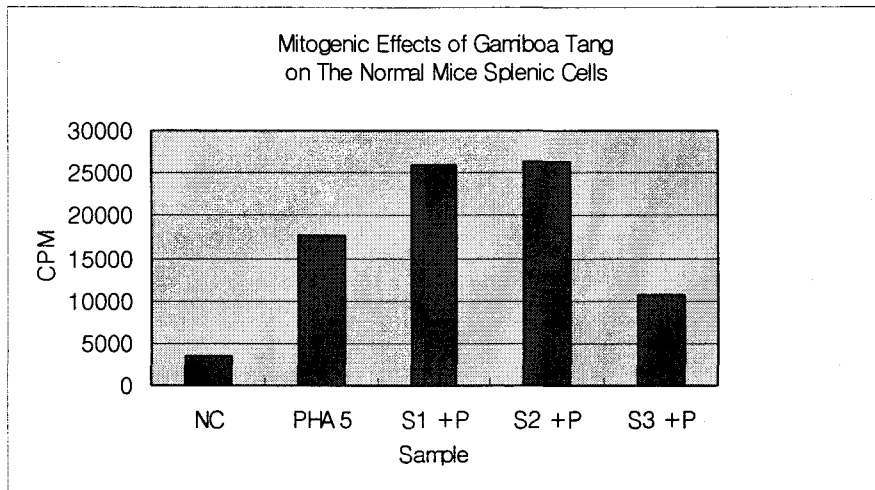
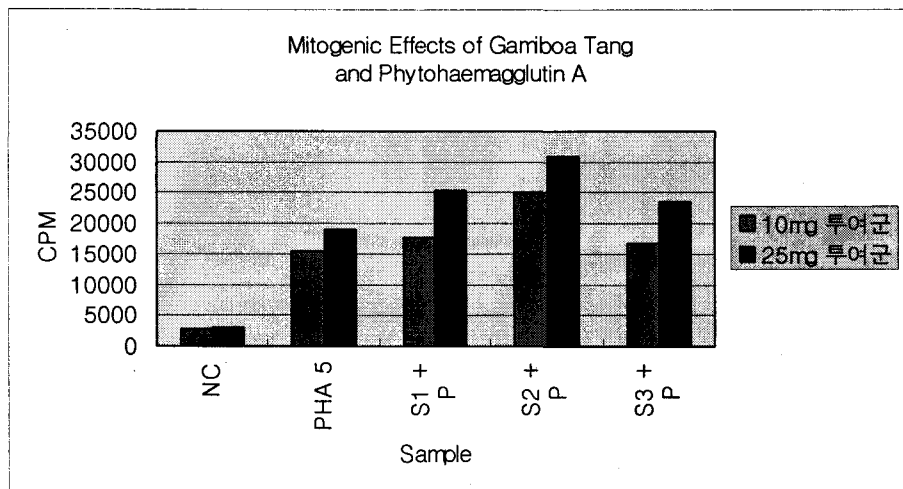


Fig. 5. Mitogenic Effects of Gamiboatang and PHA on the Gamiboatang Pretreated Mice Splenic Cells.



S1 + P: PHA 5 μ g + Gamiboatang 1.25 μ g/ml

S2 + P: PHA 5 μ g + Gamiboatang 12.5 μ g/ml

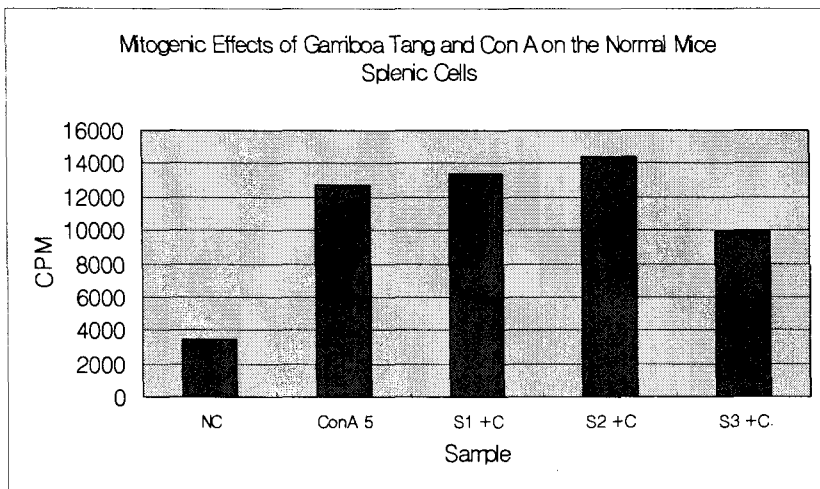
S3 + P: PHA 5 μ g + Gamiboatang 125 μ g/ml

5. T 細胞 Mitogen에 대한 影響(II)

또 다른 T 細胞 mitogen인 Con A 에 대한 效果를 正常群과 加味補兒湯 投與群에서 調査하였다. 各 群의 쥐에 서 分離한 脾臟細胞에 Con A, Con A 와 加味補兒湯을 處理한 結果가 Fig. 6, 7과 같다. 正常群에서는 Con A 處

리에 의하여 增殖이 誘導되기는 하였 으나, 加味補兒湯의 添加에 의한 效果 의 增加는 없었다.

그러나 加味補兒湯 事前處理群에서 는 Con A 投與에 의하여 脾臟 細胞 의 增殖도 增加하였으며, 加味補兒湯 의 複合 處理 境遇 若干의 增加效果 가 있었다.

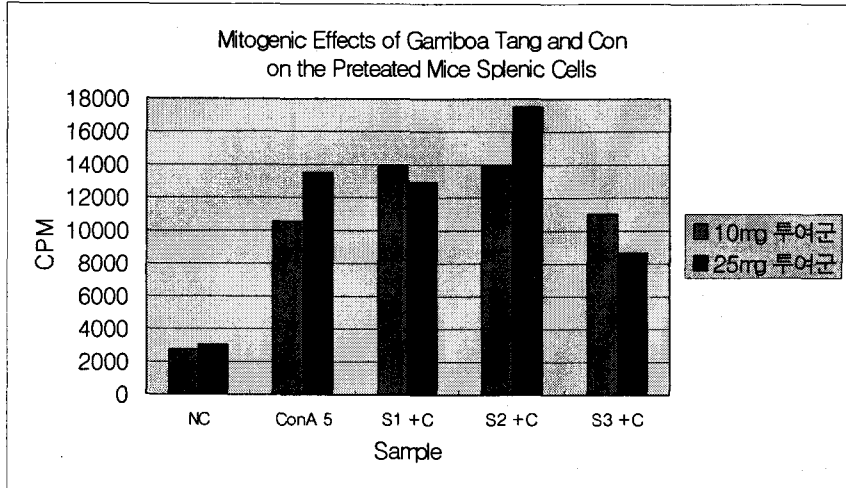


S1 + C: Con A 5ug + Gamiboatang 1.25ug/ml

S2 + C: Con A 5ug + Gamiboatang 12.5ug/ml

S3 + C: Con A 5ug + Gamiboatang 125ug/ml

Fig. 7. Mitogenic Effects of Gamiboatang and Con A on the Gamiboatang Pretreated Mice Splenic Cells.



S1 + C: Con A 5ug + Gamiboatang 1.25ug/ml

S2 + C: Con A 5ug + Gamiboatang 12.5ug/ml

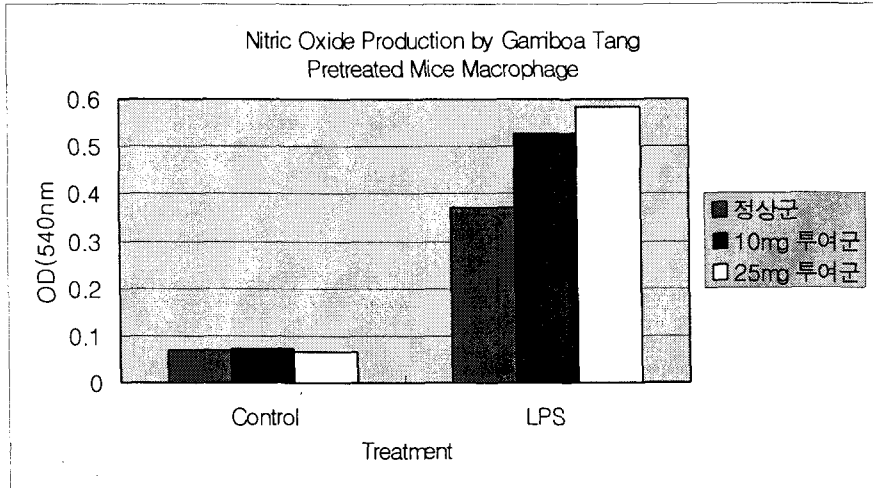
S3 + C: Con A 5ug + Gamiboatang 125ug/ml

6. 大食細胞에 의한 NO 生成量 測定

大食細胞는 先天性 非特異免疫作用에 매우 중요한 役割을 하고 있고, 이들의 主役割은 食菌作用에 의한 病原性 微生物의 除去이다. 食菌된 細胞의 殺害 作用中에 하나가 窒素酸化物 生成에 의한 酸化作用이다. 加味補兒湯이 이러한 先天性 非特異免疫作用 增進에 미치는 影響을 알아보기 위하여 加味補兒湯 投與가 抗原刺戟에 의

한 大食細胞의 窒素酸化物 生成에 미치는 影響을 調査한 結果 Fig. 8과 같이 正常群, 加味補兒湯 事前處理群 모두 LPS 刺戟에 의하여 NO의 生成量이 急激히 增加하였고, 加味補兒湯의 事前處理量의 增加에 따라 有意性 있게 增加하였다.

Fig. 8. Nitric Oxide Production by Gamiboatang Pretreated Mice Macrophage.



LPS: Lipopolysaccharide 100ng

7. 抗體 生成能에 미치는 影響

加味補兒湯이 抗體 生成能에 미치는 影響을 알아보기 위하여 正常群과 加味補兒湯 投與群에 SRBC와 B형 肝炎 바이러스 表面抗原을 注射하고,

이들 抗原에 대한 抗體價를 調査한 結果 Table 1과 Fig. 9, 10과 같이 SRBC에 대한 抗體 形成程度는 正常群 보다 加味補兒湯 投與群이 약 2배 정도 높았으나, B형 肝炎 바이러스 表面抗原에 대한 抗體의 경우는 抗體 形成이 微弱하였다.

Table 1. Anti-HBs Titer of Gamiboatang Treated Mice

	흡광도(490nm)
陰性 對照群	0.054
陽性 對照群	0.512
正常群	0.071
10mg 投與群	0.054
25mg 投與群	0.059

Fig. 9. The Effect of Gamiboatang on Hemagglutinin Titer.

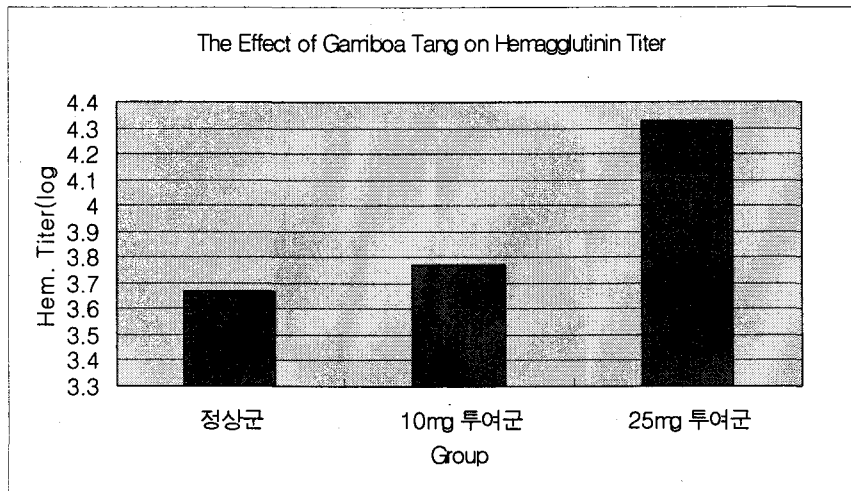
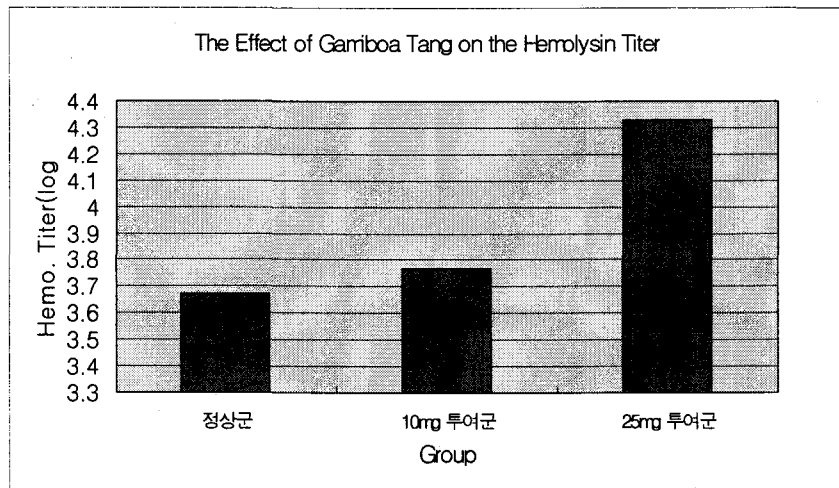


Fig. 10. The Effect of Gamiboatang on Hemolysin Titer.



IV. 考察

加味補兒湯¹⁾은 水土丹²⁻⁶⁾에서 貢砂仁, 白豆蔻, 陳皮, 元肉을 加하고 胡黃連, 使君子肉, 蘆薈를 去한 方劑로 眞陰을 補하여 先天不足을 補하고 腎水를 滋養하여 小兒의 成長 發育을 促進시키고 脾胃機能을 원활히 하여 營養作用과 新陳代謝를 도와 生氣를 만들어 抵抗力을 키워주는³⁻⁶⁾ 小兒의 虛弱證을 治療할 目的으로 作方되었다¹⁾.

水土丹에서 水는 六味地黃丸을, 土는 肥兒丸을 各各 指稱하는 것으로^{3,7)}, 肥兒丸에 1/2用量的 六味地黃湯을 合方한 것이다^{7,17,27)}.

六味地黃丸은 錢⁸⁾의 《小兒藥證直訣》에 記錄된 以來로 補血滋陰하는 熟地黃을 君藥을 삼아 生精滋陰하고 滋補濇精秘氣하는 山茱萸와 山藥으로 臣藥을 삼아 精血을 收臧益陰케하고 破瘀血하는 牡丹皮와 滲濕行氣하는 茯苓, 澤瀉로 佐를 삼아 新進代謝를 도와 生氣를 돕는다^{14,28)}고하여 眞陰을 補하여 先天不足을 補하고 腎氣虛乏으로 發生하는 諸證을 治療하는데 널리 活用⁸⁻¹⁵⁾되었고 腎水를 滋養하여 生理的으로 陽有餘 陰不足한 純陽之氣의 小兒에게 有益한 方劑이다²¹⁾.

小兒는 稚陽의 體로 陰氣가 未盛하고 陽氣가 柔弱하므로 香竄한 藥을 過用하면 비단 陰을 耗損할 뿐만 아니라 陽도 傷하기 쉽다. 그런데 宋代의 醫家들이 往往 香燥한 藥物을 잘 썼으므로 錢⁸⁾은 이러한 風潮에 느낀바 있어 濡潤한 藥物에 對한 研究를 많이 하였

다²⁷⁾. 그 結果 A.D.200년경 張²⁹⁾의 金匱要略의 處方中 八味腎氣丸에서 肉桂, 附子를 除하고^{8,30)} 先天稟賦不足을 다스리는데 使用하였으며 그의 著書 小兒藥證直訣⁸⁾에도 地黃元으로 最初로 收錄되어 腎肝不足으로 因한 小兒疾患 즉 “小兒胎怯 稟受先天不足 并肝疳 白膜遮睛 瀉血失音 身瘦瘡疥 腎怯語遲 解顛行遲” 등¹⁵⁾ 證에 應用하였다. 薛^{13,30)}은 六味地黃湯을 腎陰不足으로 일어나는 一切의 病을 治療하는 良藥이라고 推崇하였으며 趙²²⁾는 命門眞水を 補養하는 專劑로 보았고 許¹⁰⁾, 王¹⁴⁾, 陳¹⁵⁾ 등은 治腎水虧損 小便淋瀝 頭目眩暈 腰腿酸軟 陰虛發熱 自汗 盜汗 憔悴瘦弱 精神疲困 등의 症狀을 壯水之主 以制陽光하여 治療하는 效能이 있다고 하였다.

肥兒丸은 陳¹⁶⁾의 《太平惠民和劑局方》에 記錄된 以來로 消疳과 補虛의 意味³¹⁾로 胡黃連과 毛黃連은 清熱消積하며 使君子는 殺蟲消積하고 神麩, 麥芽, 山查은 消滯하고 人蔘, 白朮, 茯苓, 甘草는 中焦를 補하고 生氣하며 清濁하니 健脾清熱, 消積驅蟲하여 脾胃虛弱으로 因한 蟲積腹痛, 消化不良, 面黃體弱 등의 慢性 虛弱性疾患에 活用되었다¹⁷⁾.

加味補兒湯을 構成하는 個別藥物의 效能을 살펴보면 熟地黃은 微溫, 甘하여 滋陰補血, 益精填髓, 山茱萸는 微溫, 酸澁하여 補益肝腎 補腎澁精固脫, 山藥은 溫, 微甘하여 健脾補肺 固腎澁精, 牡丹皮는 微寒, 辛苦하여 活血散瘀 清熱行血, 白茯苓은 平, 甘淡하여 利水滲濕, 澤瀉는 寒, 甘하여 利水滲濕, 元肉

은 溫, 甘하여 養血安神 補益營血, 神曲은 溫, 甘辛하여 健脾和中 消食和胃, 麥芽는 溫, 甘하여 消食和中, 貢砂仁은 溫, 辛하여 化濕行氣溫中, 陳皮는 溫, 辛苦하여 理氣調中 燥濕化痰, 人蔘은 微溫, 微甘微苦하여 大補元氣 固脫生津, 毛黃連은 寒, 苦하여 清熱燥濕 消痞止痢, 白朮은 溫, 苦甘하여 補脾和中 固表止汗, 木香은 溫, 辛苦하여 行氣止痛 溫中和胃, 白豆蔻는 溫, 辛하여 化濕消痞 行氣溫中 開胃消食하는 效能이 있다³²⁾.

以上에서 살펴 본 바와 같이 加味補兒湯은 全體적으로 補血滋陰, 滋養腎水, 健脾清熱, 滲濕行氣하는 效能으로 腎水を 滋養하여 小兒의 成長 發育을 促進시키고 脾胃機能을 원활히하여 營養作用과 新陳代謝를 도와 生氣를 만들어 免疫能力을 키워주는 方劑라고 思料된다. 先天之氣는 元氣에 屬하며 元氣는 腎에 藏하여 生命活動의 原動力이 되며, 穀氣는 水穀之氣로서 水穀은 胃의 納氣作用과 脾의 運化作用으로 營衛氣血을 化生하므로 脾肺腎과 免疫과는 密接한 位置에 있는데 그 中에서 根本이 되는 것은 腎이라고 볼 수 있으며 腎陽腎陰으로 하여금 全身의 陰陽을 滋助하고 調節하며 平衡機能을 圖謀하는 것이 곧 免疫機能의 調節이 되게 하고 있는 것이다. 脾는 水穀精微의 運化를 主管하여 氣血營衛의 바탕이며 後天의 根本이 된다. 한편 肺는 皮毛를 主管하는데 皮毛란 皮膚 粘膜 肌肉 汗腺 毛髮등을 包括하여 外邪의 侵入經路가 되므로 防禦機關이 된다. 그러므로 이 三臟의 虛實如何에

따라 免疫機能이 左右될 수 있다³³⁾.

腎의 生理上 韓醫學적으로 重要한 機能은 精을 藏하고, 水液과 骨을 主管하며 水를 生하고 이로 開竅하고 前陰과 後陰을 다스리며 그의 華가 髮에 있기 때문에 腎의 機能이 異常해지면 生殖과 發育方面에 病態가 나타나고 水液代謝가 障礙되며 主骨生髓方面이 失調되면 이로 말미암아 허리가 나른해지고 骨의 發育이 異常하게 되며 或은 呼吸과 聽力 및 頭髮에 異常이 나타나게 된다³⁴⁾.

그리고 腎은 元陽과 元陰을 藏하여 人體의 生殖과 發育의 根本이 된다. 元陰은 水에 屬하고 元陽은 火에 屬하므로 “腎爲水火之宅”이라 하는 것이다. 元陰과 元陽은 모두 固秘해야 되고 耗泄해서는 안되며 固秘하면 生理活動을 正常으로 維持할 수 있으나 하나라도 耗傷하면 이로 말미암아 諸病變이 發生하게 되는데 錢乙이 말한 “腎無實證”이 바로 그것이다³⁵⁾.

腎水의 또 다른 作用으로는 豊富한 生命력을 가지고 病邪에 抵抗함으로써 人體로 하여금 질병을 避免케 한다는 것을 들 수 있는데 腎水가 充滿하면 生命력도 強해져서 邪氣가 쉽사리 侵入하지 못하게 되지만 만약 腎水가 虛損할 것 같으면 生命력도 弱해져서 衛外가 固密치 못하게 되고 適應力도 弱해져서 邪氣의 侵入이 수월하게 된다. 그렇기 때문에 “精氣奪則虛”¹⁹⁾라고 한다.

陳¹⁸⁾은 “小兒之病 虛者十之九 實者十之一 故 藥宜補爲善”이라 하여 小兒의 病은 90%가 虛症이라고 하였고, 李

³⁶⁾의 醫學入門에서는 小兒病機는 “太半胎毒 小半內傷乳食 十分之一外感 傷寒大率屬肝與脾 多因脾胃嬌嫩 乳食傷精則生濕 濕生痰 痰生火 濕熱結滯而然 且眞水未旺 心火獨炎 故肺金受制 肝常有餘 脾腎不足”이라고 하였으며, 丁²⁷⁾은 小兒科의 證治에 있어서 陽有餘 陰不足이란 陰陽의 意義를 誤解하여 小兒의 體質을 純陽性이라고 寒涼劑를 過用하여서 軟弱한 胃腸 機能을 損傷하는 例가 적지 아니한데, 陽有餘라고 말한 것은 發育機能의 旺盛함을 이르는 것이고, 陰不足이란 後天性的 滋潤培養力이 아직 未洽하다는 뜻으로 알아야 할 것이다 라고 하였다.

金²⁵⁾은 幼年 成長期의 虛弱體質에는 거의 六味, 四物같은 補陰劑를 즐겨 썼으며 늘 成長期의 虛弱은 陽力보다도 陰質의 不足에서 일어나는 境遇가 많다고 하였다.

《素問》〈上古天真論〉²⁰⁾에서는 “眞氣從之精神內守 病安從內”라 하였고, 〈刺法論〉²⁰⁾에서는 “正氣存內 邪不可于”이라 하였으며, 〈評熱病論〉²⁰⁾에서는 “邪之所湊 其氣必虛”라 하였고, 《靈樞》〈百病始生篇〉²⁰⁾에서는 “風雨寒熱不得虛 邪不能獨傷人”이라 하여 人體의 正氣가 旺盛하면 비록 邪氣가 있어도 治病하기 어렵고 疾病을 豫防함을 說明하였으니 疾病의 成立過程中에서 生體의 抵抗性을 重要하게 여겼음을 알 수 있고, 그 關與因子를 正氣라고 하였다²²⁾. 一般的으로 正氣는 眞氣와 同一한 것으로 人體生命活動의 基本物質이라 한 것을 보면 免疫機能에 關聯지을 수 있다고 思料된다²³⁾.

疾病의 發生 및 進展을 人體의 正氣와 病因인 邪氣의 抗爭 및 消長進退의 過程으로 본 正邪論에서 免疫과의 關聯性을 찾아 볼 수 있으며, 疾病發生과 進行에 대한 病理理論을 보면 正氣와 邪氣의 力量對備에 의하여 疾病이 發生, 轉歸, 治療된다는 認識에서 가장 가깝다^{35,37)}. 여기에서 正은 正氣 즉, 生命活動의 原動力이며 生體의 調節 防禦 및 適應能力을 말하고 各種 臟腑 組織機關의 機能活動에서부터 外部環境에 대한 適應力과 病因에 대한 抗病力을 뜻하고, 邪氣란 病邪를 말하며 人體의 正常的인 生命活動을 沮害하고 人體와 外部環境 사이의 相對的 平行狀態를 破壞하는 各種 有害因子로 六淫外邪나 體內的 病理的 產物인 瘀血, 痰飲등을 指稱^{34,35,37)}하고, 正氣는 免疫機能을 總括하는 意味로 使用되고 正氣의 虛란 邪가 侵入하는 條件이며 邪氣의 侵害와 正氣의 抵抗 사이의 相互 鬪爭으로 인한 人體의 生理機能障礙를 疾病이라 認識하였고 이러한 疾病發生 및 轉變에 대하여 人體의 正氣를 더욱 重要視하였기 때문에 扶正祛邪의 治法이 疾病의 治療 및 豫防에 應用되는 根據가 되고 있으며 疾病發生에 있어서 正과 邪의 概念은 免疫學 理論과 類似한 點이 있다³⁵⁾.

이에 대하여 趙²²⁾는 免疫學的인 側面에서 본 正氣를 非特異的 防禦反應 및 그에 關與하는 諸防禦物質을 總稱한다고 하였고, 匡³⁸⁾은 生體의 正氣가 充實하게 되면 內外邪를 莫論하고 疾病을 豫防할 수 있게 되지만 正氣가 虛衰하게 되면 外邪가 쉽게 틈을 타서

侵入하고 한편으로는 內部로 인한 各種 疾病이 일어나게 되는 것이라고 하여 正氣虛의 內的 要因을 疾病發生原因으로 重要視하고 있으니 正氣의 虛는 邪가 侵入하는 條件으로, 여기서 正氣는 免疫機能 등을 包括하는 概念으로 볼 수 있다.

免疫이란 初期에는 어떤 傳染性 疾患의 再感染에 대한 防禦反應 卽 特定한 傳染性疾患에 對하여 特異的인 抵抗性이 부여된 宿主의 能力을 意味하고 있었다. 그러나 지금에 이르러는 免疫概念이 漸次 擴大되어 어떤 種類의 傳染性疾患에 對하여 先天的으로 가지고 있는 抵抗性도 包含시켜서 이를 先天性 혹은 自然免疫이라 하여 매우 重要時하고 있다²²⁾.

免疫이란 生體가 自己와 非自己를 識別하는 機構으로써 外部로부터 侵入하는 各種 微生物, 同種의 組織, 體内に 생긴 不必要한 産物들과 特異하게 反應하여 抗體를 만들고 이것을 排除하여 그 個體의 恒常性을 維持하는 現象^{39,40)}이며, 免疫反應이란 非自己를 抗原으로 認識하고 特異하게 抗體를 生産하여 이에 대처하고 處理하는 連鎖的인 反應을 말한다⁴⁰⁾.

生體의 防禦機轉은 非特異的인 先天性 防禦機轉과 特異的인 後天性 防禦機轉의 두가지로 나눌 수 있다. 後天性 防禦機轉이 免疫의 實體로 特異性, 多樣性, 記憶作用, 自家調節 및 異物質에 대한 認知作用의 特性을 갖고 있다. 免疫反應은 細菌에 대한 抗體를 生産하는 B細胞 形質細胞의 體液性 免疫反應과 바이러스, 結核菌, 진균에 대

해 感作細胞와 사이토카인을 生産하는 T細胞의 細胞性 免疫反應으로 나뉜다⁴¹⁾.

人體의 防禦機轉에 加擔하는 免疫界는 抗原에 대하여 特異的으로 活性化되어 이들 抗原의 侵入에 대한 宿主의 防禦力을 發揮함을 그 主된 任務로 하고 있으나, 한편으로는 oil adjuvants, mineral salts, double-stranded nucleic acids, bacterial endotoxins 등과 같은 非特異的인 免疫增強劑에 의하여도 實驗的으로 B cell에 의한 抗體의 生産力이 增強^{42,43)}되어 宿主의 bacteria나, virus에 의한 感染度를 줄이거나, NK cells, T cells, 및 macrophage 등의 活性도가 增強되어 抗癌效果⁴⁴⁾가 나타나고 있음이 報告되고 있다. 人體免疫界는 淋巴球, 大食細胞, 白血球, 補體, 抗體등으로 構成되어 免疫反應에 作用하며⁴⁵⁾ 또한 淋巴球를 비롯한 免疫細胞들은 lymphokine 또는 cytokine을 分泌하여 각 細胞에 信號를 보내면서 細胞間에 相互情報를 傳達하거나 仲介하여 細胞增殖 및 細胞分化에 關與함으로써 免疫調節에 參與한다⁴⁶⁾.

免疫反應에는 體液性 免疫反應과 細胞性 免疫反應으로 나누어지는데 體液性 免疫反應은 細菌을 둘러싸서 食菌作用을 하도록 도와주고 細菌毒素와 結合하는 抗體를 生産하여 血液 및 기타 血液中으로 放出하는 反應으로 抗原特異因子인 抗體에 의해서 이루어지고 細胞보다는 血清內에 存在하며 이러한 抗體는 T細胞의 도움을 받아 B細胞에 의해 生産된다^{44,47)}. 細胞性 免

疫反應은 細菌內의 增殖性 微生物을 防禦하는 感作淋巴球를 만드는 反應으로 주로 T細胞에 의하여 이루어지며 경우에 따라서는 T細胞도 B細胞도 아닌 淋巴球, 多型核白血球, 大食細胞등에 의하여 이루어진다⁴⁷⁾. 免疫反應은 病原性 細菌에 대한 生體의 防禦機轉에 重要한 手段일 수도 있지만 이러한 免疫反應으로 인하여 때로는 生體에 해로운 疾病을 일으킬 수도 있다. 즉 免疫反應의 結果가 宿主에 대해서 有益한 때를 免疫性이라고 하고 有害한 때를 過敏性 혹은 알레르기라고 한다⁴⁸⁾.

免疫疾患의 治療에 있어서도 免疫不足疾患은 扶正法을 주로 하여 正充邪自祛하고 免疫過敏反應은 祛邪法을 주로 하며 邪祛正自安시키되 扶正과 祛邪의 比率을 적절히 應用하여 扶正하되 留邪시키지 않고 祛邪하되 傷正하지 않도록 하여야 한다⁴⁹⁾.

따라서 正氣虛弱으로 인한 慢性疾患 일 境遇에는 扶正祛邪시키기 위해 正氣를 도우는 藥物 즉 益氣, 助陽, 養血, 滋陰시키는 補養藥들이 人體의 免疫機能을 增強시킬수 있다고 思料된다.

특히 免疫不足疾患中 先天的으로 發生하는 1次免疫缺乏症은 80%以上이 小兒年齡에서 나타나므로⁵⁰⁾ 生體內에서 病原素에 대한 防禦作用을 生體의 恒常性을 維持하여 抵抗力을 增強시켜주는 것이 免疫系²³⁾라고 할 때 小兒補養藥에 屬하는 加味補兒湯은 免疫機能 增進效果에 關聯이 있다고 思料된다.

加味補兒湯의 免疫細胞 分裂 促進效果(I)에 對한 結果에서는 加味補兒湯은

正常 쥐의 脾臟細胞에 作用하여 그 細胞成長을 用量增加에 따라 誘導하였는데 이는 陽性 對照群으로 使用한 Con A와 비슷한 程度의 活性을 나타내고 있으며, 125ug 投與群에서 同位元素의 吸收가 줄어든 것은 過量投與로 인한 抑制作用으로 思料된다(fig. 1).

加味補兒湯의 免疫細胞 成長 促進效果(II)에 對한 結果 加味補兒湯 投與群도 正常群과 같은 양상으로 試驗管에서 免疫細胞의 增殖이 加味補兒湯 添加에 따라 增加하였으며, 正常群보다는 加味補兒湯 投與群이, 加味補兒湯 投與群內에서는 25mg 投與群이 10mg 投與群보다 그 增強效果가 確實하였다(fig. 2).

加味補兒湯 投與가 免疫增進에 미치는 影響에 對한 結果 Con A의 刺戟에 대한 增殖反應은 모든 群에서 다 있었으나 그 反應의 程度는 加味補兒湯 投與群이 意味있게 增加함을 알 수 있었다(fig. 3).

T 細胞 Mitogen에 대한 影響(I)에 關한 結果 正常群이나 加味補兒湯 事前處理群 모두에서 PHA 投與에 의하여 脾臟細胞의 增殖이 有意性 있게 增加하였으며, 加味補兒湯의 複合處理는 PHA 處理 效果를 더 增加시키고 있다. 또한 fig. 5에서와 같이 加味補兒湯 事前處理群에서는 用量 增加에 의한 效果增加를 볼 수 있어 이 藥劑의 特異性을 알 수 있었으며 더 나아가 앞에서의 結果와 같이 125ug의 加味補兒湯 處理는 두 境遇 모두에서 增殖效果를 抑制하는 것으로 過量投與로 인한 抑制作用으로 思料된다(fig. 4,5).

T 세포 Mitogen에 대한 影響(II)에 對한 結果 正常群에서는 Con A 處理에 의하여 增殖이 誘導되기는 하였으나, 加味補兒湯의 添加에 의한 效果의 增加는 없었다. 그러나 加味補兒湯 事前處理群에서는 Con A 投與에 의하여 脾臟細胞의 增殖도 增加하였으며, 加味補兒湯의 複合 處理 境遇 약간의 效果增加가 있었다. 이러한 效果를 PHA 投與結果와 比較해 보면 이는 PHA는 加味補兒湯과 上昇效果가 있으나, Con A의 境遇에는 없는 것으로 보아, 加味補兒湯의 T 세포 收容體와 Con A의 收容體가 一致하거나 共有할 것으로 思料된다(fig. 6).

一般的으로 이러한 mitogen들은 細胞表面의 糖 蛋白質로 構成된 T 세포 抗原 收容體와 非特異 結合을 하여, 그 信號를 核에 傳達하여 增殖을 誘導하는데 각 mitogen마다 糖 認識 特異성을 갖고 있다. Con A는 glucose 와 mannose에 特異성이 있고, PHA는 다른 炭水化合物에 特異성이 있으므로 加味補兒湯의 T 세포 刺戟效果도 이러한 經路를 利用할 것으로 思料된다(fig. 7).

大食細胞에 의한 NO 生成量 測定에 대한 結果 正常群, 加味補兒湯 事前處理群 모두 LPS 刺戟에 의하여 NO의 生成량이 急激히 增加하였고, 加味補兒湯의 事前處理量의 增加에 따라 有意性있게 增加하였다. 이는 自然免疫을 構成하는 重要한 要素인 大食細胞의 活性을 NO의 생성정도로 측정한 結果 加味補兒湯投與群에서 正常群보다 높은 정도로 NO를 生成하는 것으로

로 類推하여 볼 때, 加味補兒湯이 先天性 非特異免疫作用 增進效果가 있는 것으로 思料된다(fig. 8).

抗體 生成能에 미치는 影響에 대한 結果 SRBC에 대한 抗體 形成程度는 正常群보다 加味補兒湯 投與群이 若 2倍 程度 높았으나, B형 肝炎 바이러스 表面抗原에 대한 抗體의 境遇는 抗體 形成이 微弱하여 그 程度를 比較할 수 없었다. 一般的으로 사람의 境遇 B型 肝炎 바이러스 表面抗原을 이용한 백신 投與에서 약 6個月의 免疫其間이 必要한 것을 考慮하면 이 抗原에 대한 抗體形成은 좀더 많은 時間을 要하는 것으로 思料되며 앞으로는 長期間의 投與로 加味補兒湯의 抗體 生成能에 關한 實驗的 研究가 必要하리라 思料된다(Table 1, fig. 9,10).

以上の 結果로서 補先天不足, 滋養 腎水, 健脾清熱, 滲濕行氣하는 加味補兒湯의 免疫增進 效果는 주로 先天性 非特異免疫能 上昇效果와 T 세포 및 脾臟細胞의 增殖 促進效果에 起因하고 抗體를 生成하는 B 세포의 免疫增強效果는 微弱하였다. 이는 人體의 抵抗力을 키워주어 疾病을 豫防하는 加味補兒湯이 祛邪보다는 扶正爲主로 正充邪自祛의 效能이 있으므로 急性病의 段階보다는 正氣虛弱으로 因한 慢性病의 治療 및 疾病豫防에서 더욱 效果를 보이는 것으로 思料된다. 또한 加味補兒湯의 事前投與群이 正常群보다 높은 免疫效果를 나타내 앞으로는 長期間 投與後 加味補兒湯의 免疫機能 增進效果에 關한 實驗的 研究가 必要하리라 思料된다.

肝炎 바이러스에서는 微弱하였다.

V. 結論

加味補兒湯이 갖는 免疫機能 增進效果에 對하여 研究하기 위하여, 正常 Balb/C mouse의 脾臟細胞에 미치는 影響과, 加味補兒湯을 繼續 投與한 생쥐에서 先天性 非特異免疫을 나타내는 大食細胞의 活性和 特異免疫을 나타내는 T 細胞와 B 細胞의 活性變化를 調査한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 加味補兒湯은 試驗管內에서 正常 생쥐의 脾臟細胞의 分裂 및 成長을 促進하는 作用이 있다.
2. 加味補兒湯의 事前投與群은 正常群 보다 높은 抗原에 의한 免疫反應을 나타내었다.
3. T 細胞 mitogen인 Con A, PHA 와 같이 實驗한 結果 Con A에서 는 加味補兒湯과 上昇效果가 없었으나 PHA에서는 上昇效果가 있었다.
4. 大食細胞의 殺菌作用을 나타내는 NO의 生成量은 加味補兒湯 投與群이 正常群 보다 70%이상 높은 量의 NO를 生成하였다.
5. 加味補兒湯의 SRBC와 B형 肝炎 바이러스 表面抗原에 대한 抗體生成能에 있어서 SRBC에서는 正常群보다 2배정도 높았으나 B형

以上の 結果로서 加味補兒湯은 人體의 抵抗力을 增強시켜, 疾病豫防 및 正氣虛弱으로 因한 慢性病의 治療에 더욱 有效할 것으로 보이며 특히, 小兒의 先天不足으로 因한 虛弱證治療에 活用價値가 있을 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

1. 大田大學校 韓方病院：韓方病院處方集，大田，韓國出版社，p.392, 1992.
2. 黃度淵：方藥合編，서울，南山堂，p.270-271, 1990.
3. 孟華燮：方藥指針講義抄錄，圓光大學校 漢醫科大學 生理學研究班，pp.689-690, 1985.
4. 朴炳昆：韓方臨床四十年，大光文化社，서울，pp.595-596, 1996.
5. 尹吉榮：東醫方劑學，高文社，서울，pp.180-181, 189, 1980.
6. 申載用：方藥合編解說，成輔社，서울，p.389, 1986.
7. 虞博：醫學正傳，成輔社，서울，p.389, 1986.
8. 錢乙：小兒藥證直訣，癸丑文化社，上卷 pp.2-3, 7-8, 下卷 p.1, 1974.
9. 周命新：醫門寶鑑，서울，三協社，p.9, 449, 1964.
10. 許浚：東醫寶鑑，서울，南山堂，p.147, 449, 1987.
11. 龔廷賢：萬病回春，서울，杏林書院，p.191, 1972.
12. 徐靈胎：徐靈胎醫書全集，서울，一中社，pp.184-186, 1987.
13. 王肯堂：證治準繩，上海鴻寶齋書局印行，pp.828-829, 1975.
14. 汪認庵：醫方集解，臺灣，文光圖書有限公司，pp.1-2, 1986.
15. 陳復正：幼幼集成，上海科學技術出版社，p.51,53,108,136,179,181,195,
16. 陳師文：太平惠民和劑局方，施風出版社，p.285, 1985.
17. 申載鏞：方藥合編解說，서울，成輔社，pp.195-196, 1988.
18. 陳士澤：石室秘錄，서울，杏林書院，p.164, 1973.
19. 楊維傑：黃帝內經素問，서울，成輔社，p.235, 1980.
20. 洪元植編：精校黃帝內經，東洋醫學研究院 出版部 p.37, 55, 57, 61, 69, 78, 82, 87, 122, 137, 169, 213, 249, 256, 292, 326, 336, 340, pp.118-119, 304-305, 318-319, 347-348, 1981.
21. 愼元揆：小兒虛證에 관한 文獻의 考察，大韓韓方小兒科學會誌 卷四 1號，pp.113, 1990.
22. 趙鐘寬：免疫에 관한 東洋醫學의 考察，서울，東洋醫學，p.23, 1985.
23. 元鐘勳：補兒湯이 免疫反應에 미치는 實驗的 研究，서울，大韓韓方小兒科學會誌 卷七5號，pp. 13, 19, 21, 1986.
24. 金德鎬：歸龍湯이 免疫反應에 미치는 實驗的 研究，서울，大韓漢醫學會誌，第6卷 第2號，pp.55-63, 1985.
25. 金聖勳：四君子湯，四物湯 및 八物湯이 Prednisolone으로 誘發된 생쥐의 免疫反應低下에 미치는 影響，東醫病理學會誌，pp.42-52, 1987.
26. Lee, M., Kirilin, W., Sturup, M., Rodriguez, J. and Urso, P. : Variation in the response of T cells to concanavalin A

- after in vitro exposure to benzo [A]pyrene and 2-aminofluorene. immunopharmacol immunotoxicol, 18: 309-321, 1996.
27. 丁奎萬：東醫小兒科學，서울，杏林出版社，p.35，1986.
28. 李進容：六味地黃丸의 小兒疾患治療에 對한 文獻的 考察，서울，大韓韓方小兒科學會誌 卷4，pp.51-65，1990.
29. 張仲景：金匱要略，서울，韓林院，pp.58-59，1986.
30. 洪元植：中國醫學史，東洋醫學研究院，pp.170-171，p.208,245，1984.
31. 陸青節：萬病醫藥顧問，臺北，大中國圖書公司，上卷小兒科，pp.67-68，p.158，178，1978.
32. 康秉秀外：本草學，서울，永林社，p.180，193，294，296，306，347，353，362，376，531，560，585，626，pp.369-371，536-537，1991.
33. 具本泓：免疫과 알레르기，서울，大韓韓醫學會誌 第11卷 第2號，pp.9-10，1990.
34. 金完熙，崔達永：臟腑辨證論治，서울，成輔社，p.53，284，288，369，1985.
35. 文濬典：東醫病理學，서울，高文社，pp.23-27，78-80，337-341，351-352，1990.
36. 李 挺：醫學入門，서울，南山堂，p.1681，1985.
37. 方藥中 외：實用中醫內科學，上海，上海科學技術出版社，pp.12-16，1988.
38. 匡調元：中醫病理研究，中國，上海科學技術出版社，p.31，1989.
39. 李鐘訓：病原微生物學，서울，壽文社，pp.133-183，1973.
40. 李文鎬：內科學，서울，금강출판사，pp.167-168，1989-1999，1979.
41. 李文憲 編著：新編實用鍼灸學，香港藝美圖書公司，p.188，1970.
42. Munoz, J：Effect of bacteria and bacterial products on antibody response. Adv. Immunonol., p.4:397，1964.
43. White, R.G.：The adjuvant effect of microbial products on the immune response. Annu. rev. Microbial., p.30: 579，1976.
44. 양용태：체액 면역 기전에 의한 숙주 방어，대한의학협회지，21(7)，pp.74-578，1978.
45. 金周德，金聖光 譯：免疫學入門，서울，醫齒學社，pp.22-80，207-235，273-300，1983.
46. Alberda, S.M. and Buck, C.A.：Integrins and other cell l.adhesion FASEB J., 4: 28-68，1990.
47. 李淵台：最新免疫學，서울，集文堂，p.1,76，81，88，pp.52-53，1985.
48. 김구자 외：생리학，서울，고려의학，pp.60-62，1986.
49. 蔡禹錫：免疫疾患의 韓方概念과治療에 關한 文獻的 考察，서울，大韓漢醫學會誌 第11卷 第2號，pp.54-58，1990.

182 대한 한방 소아과 학회지, vol. 11, No. 1, December, 1997

50. 洪彰義 : 小兒科學, 大韓教科書株式會社, 서울, pp.209-210, 1994.