

辛夷散에 의한 아나필락시 反應의 抑制 效果에 관한 研究

韓榮穆* · 林圭庠*

ABSTRACT

Studies on the Inhibitory effect of anaphylactic reaction by Shinisan

Han Young-mok · Lim Gyu-sang

Shinisan has been used for treatment of allergic disease in Oriental Medicine. However, its effect in experimental models remains unknown. The mast cell plays a pivotal role in initiating allergic response by secreting intracytoplasmic granular mediators such as histamine. The present report describes an inhibitory effect of Shinisan on mast cell-mediated immediate-type allergic reactions. Topical application of compound 48/80 can induce an ear swelling response in normal (WBB6F₁-+/+) mice but not in the congenic mast cell-deficient WBB6F₁-W/W^u mice. Shinisan inhibited concentration-dependently mast cell-dependent ear swelling response induced by compound 48/80. Shinisan inhibited concentration-dependently passive cutaneous anaphylaxis induced by anti-dinitrophenyl (DNP) IgE in rats by topical application. Shinisan also inhibited concentration-dependently the histamine release from the rat peritoneal mast cells by compound 48/80 or anti-DNP IgE. Moreover, Shinisan had a significant inhibitory effect on compound 48/80-induced systemic anaphylactic reaction. These results indicate that Shinisan inhibits immediate-type allergic reactions by inhibition of mast cell degranulation *in vivo* and *in vitro*.

* 圓光大學校 韓醫科大學 外官科學教室

I. 緒 論

辛夷散은宋代嚴用和의《濟生方》¹⁾에“治肺虛風寒濕熱之氣加之肺內壅塞涕出不已或氣息不通或不聞香臭”라하여 처음 收錄된 이래 많은 醫家들에 의해 外感風寒, 鼻飢, 鼻淵, 鼻流涕, 鼻塞, 不聞香臭 등에 使用되어 왔다²⁻¹²⁾. 그후 危¹⁰⁾등^{3-8,12)}은辛夷散의 構成藥物에 蒼耳子를 加하여 使用하였고, 張⁹⁾은 羌活을 去하여 使用하였다.

또한 그 主治證을 보면 알레르기성 鼻炎¹³⁻¹⁷⁾의 症狀과 類似한데, 韓醫學에서 알레르기성 鼻炎은 鼻閉塞과 水樣性 鼻漏의 일부를 포함하는 鼻飢, 噴嚏 등의 範疇에 속한다²⁵⁾. 鼻飢는 鼻流涕, 噴嚏, 鼻塞, 不聞香臭 등이 나타나는 疾患을 말하고, 噴嚏는 鼻腔內가 가려우면서 氣가 분출할 때 소리가 나는 것을 말하는 것으로 發作性 재채기의 형태이다^{21,23)}.

알레르기성 鼻炎은 鼻粘膜의 제 I 型 알레르기 疾患이다¹⁴⁻¹⁶⁾. 제 I 型 알레르기는 아나필락시 또는 卽時型 알레르기라고도 하며, 알레르기성 鼻炎을 비롯하여 기관지천식, 알레르기성 결막염, 알레르기성 두드러기, 아토피성 피부염 등의 疾患도 일어난다^{15,16,20)}. 여기에서 아나필락시(anaphylaxis)는 무방어란 뜻으로 抗原 抗體 反應이 수십분 내에 급격히 일어나는 반응이다^{17,18)}.

알레르기성 鼻炎에 관한 臨床的 研究로 申²¹⁾은 荊芥連翹湯加味를, 金²²⁾은 桂枝湯 加味方을, 蔡²³⁾는 加味通竅湯을 報告하였으며, 아나필락시에 관한 實驗的 研究로 朱²⁴⁾는 枳實 水抽出液이 아나필락시 反應을 抑制한다고 報告하였고, 尹²⁶⁾은 黃連解毒湯加味方을, 白²⁷⁾은 桂薑藁草黃辛附湯을, 金²⁸⁻³¹⁾은 通竅湯, 滌肌散, 瀉白散, 靑黛散을 報告하였으나 辛夷散에 대한 實驗的 研究는 접하지 못하였다.

著者는 辛夷散이 아나필락시 反應에 미치는 效

果를 알아보기 위하여 非免疫學的 刺戟劑인 compound 48/80에 의한 耳介浮腫 反應, 皮膚 肥胖細胞의 脫顆粒 反應 및 免疫學的 刺戟에 의한 受動 皮膚 알레르기 反應에 대한 效果를 實驗動物을 이용하여 分析하였다. 또한 compound 48/80 및 anti-DNP IgE에 의해 誘導되는 腹腔 肥胖細胞로부터 히스타민의 放出, compound 48/80에 의한 全身性 알레르기 反應과 血漿 中 히스타민의 放出에 미치는 效果를 관찰하여 有意性있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗 材料 및 方法

1. 實驗 材料

1) 實驗動物 및 試藥

本 研究에서 使用한 compound 48/80, DNP-human serum albumin (DNP-HSA), anti-dinitrophenyl IgE (anti-DNP IgE) 및 metrizamide 등은 Sigma 회사 (St. Louis, MO)로부터 직접 購入하여 使用하였다. WBB6F1-+/+ 및 -W/W^o 생쥐는 WB-+/+ 및 C57BL/6 생쥐로부터 얻었다. Balb/c 생쥐는 大韓實驗動物센터 (음성, 충북)에서 購入하여 使用하였다.

2) 實驗藥材

本 實驗에서 使用한 辛夷散은 《世醫得效方》¹⁰⁾에 收錄된 處方에 準하였으며, 構成藥材와 容量은 다음과 같다. (Table. 1)

藥材는 圓光大學校 韓醫科大學 附屬 韓方病院에서 購入하여 적당량의 證류수를 넣고 100℃에서 3시간 동안 抽出하였다. 추출액은 0.45- μ m 필터를 이용하여 濾過한 다음 冷凍乾燥하여 4℃에 보관하

Table.1 Prescription of Shinisan

韓藥名	生藥名	重量(g)
辛夷	Magnoliae Flos	4.0
細辛	Asiasari Radix	4.0
藜本	Nothosmyrni Rhizoma	4.0
升麻	Sophorae Radix	4.0
川芎	Cimicifugae Rhizoma	4.0
木通	Akebiae Lignum	4.0
防風	Phelloptori Radix	4.0
羌活	Angelicae Koreanae Radix	4.0
甘草	Glycyrrhizae Radix	4.0
白芷	Angelicae Dahuricae Radix	4.0
蒼耳子	Xanthii Fructus	2.0
Total amount		42.0

였다. 건조된 抽出물은 생리식염수 혹은 Tyrode 완충액 A (10 mM HEPES, 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.4 mM CaCl₂, 5.6 mM glucose, 0.1% bovine serum albumin)에 實驗 直前에 一定 濃度로 調製하였다.

2. 觀察 方法

1) 耳介浮腫 反應 試驗

耳介浮腫은 compound 48/80 혹은 대조군인 생리식염수 塗布 後에 약물을 처리하여 micrometer를 이용하여 다양한 시간대에서 생쥐의 귀의 두께를 測定함으로써 결정하였다.

2) 受動 皮膚 알레르기 反應

IgE 依存性 皮膚反應은 anti-DNP IgE를 皮內注射한 다음 48 시간 후에, 抗原(DNP-HSA)을 꼬리 靜脈에 주사하여 일으켰다. 깨끗이 털을 제

거한 생쥐 피부에 48 시간 전에 각 10 µg씩의 anti-DNP IgE를 皮內注射하였다. 注射 部位는 수 불용성 검은색 잉크로 표시했다. DNP-HSA는 생리식염수에 용해시킨 0.1 mg DNP-HSA/ml에 4% evans blue가 되게 稀釋하여 使用하였다. 辛夷散은 惹起 1 시간 전에 피부에 塗布하였다. Evans blue 量을 定量하기 위하여 惹起 30 분 후에 實驗 動物을 희생시켜 염색된 피부 부위를 취했다. Evans blue의 양은 Katayama 등³³⁾의 방법에 의한 1.0 N KOH 및 아세톤과 인산 혼합물로 抽出하여 비색법으로 분석하였다.

3) 脫顆粒 反應 測定 및 肥脾細胞의 數

受動 皮膚 아나필락시 反應을 測定한 다음 實驗에 使用한 귀를 分離하여 즉시 2% paraformaldehyde, 2.5% glutaraldehyde 및 0.025% CaCl₂ buffer에 5 시간 동안 고정하였다. 파라핀 포매한 다음 마이크로톰을 이용하여 6 µm 두께로 section하였다. Xylene을 이용하여 파라핀을 제거하고 ethanol을 처리한 다음 0.05% toluidine blue로 염색하여 광학현미경으로 관찰하

여 세포주위에 자유과립이 관찰될때 肥胖細胞의 脫顆粒으로 간주하였다. 肥胖細胞의 數는 이염성 과립을 보이는 세포질과립의 관찰에 의해 동정하였다. 肥胖細胞의 數는 각 검체의 조직 절편으로부터 세었다.

4) 腹腔肥胖細胞의 分離

Kanemoto등³⁴⁾의 방법에 準하여 생쥐 腹腔 肥胖細胞를 分離하였다. 간단히 설명하면 생쥐를 에테르로 마취시킨 후 0.1% gelatin을 함유한 Tyrode 완충액 B (NaCl, NaHCO₃, KCl, NaH₂PO₄, glucose) 약 20 ml를 腹腔內에 注入하고 30 초간 腹壁를 가볍게 맞사지한 후 복벽 중앙선을 조심스럽게 切開하여 腹腔細胞를 함유한 세척액을 파스퇴르 피펫으로 採取하였다. 腹腔細胞를 150×g로 10 분간씩 3회 반복하여 원심시킨 후 상층 부유액을 버리고 동일 Tyrode 완충액 B로 재부유시켰다. 이 세포부유액중 肥胖細胞는 22.5% w/v metrizamide를 이용하여 Yurt 등³⁵⁾의 방법으로 분리 정제하였다.

5) 全身性 알레르기 反應

辛夷散은 compound 48/80 (8 mg/kg, 체중) 投與하기 60 분전, 5 분후 및 10 분후에 腹腔內에 注射하였다. 致死率은 알레르기 反應을 誘發시킨 후 60 분동안 관찰하여 결정하였다.

6) 血漿 分離

致死率의 관찰이 끝난 직후 생쥐의 심장에서 혈액을 취해 血漿을 分離하여 히스타민을 정량하였다.

7) 히스타민 分析

세포배양 상층액 및 혈청 중에 있는 히스타민의 정량은 Shore 등³⁶⁾의 방법으로 하였다. 간단히 설명하면 에펜돌프 튜브에 시료 500 μl를 넣고 0.1

N-HCl 450μl, 50% 과염소산 용액 50 μl를 넣고 혼합 후 원심분리 (1,500 rpm, 20 min)하여 그 상층액 800 μl를 5 N-NaOH 용액 500 μl, 증류수 3 ml, n-Butanol 10 ml 및 NaCl 1.2 g을 혼합한 시험관에 넣고 진탕 후 원심분리 (2,000 rpm, 10 min)하였다. Butanol층 8 ml를 50 ml 시험관에 넣고 0.1 N-HCl 용액 3 ml, n-heptane 10 ml를 가하여 진탕 후 원심분리 (2,000 rpm, 10 min)하였다. 여기에서 얻어진 수층 2 ml에 1 N-NaOH 용액 400 μl와 1% o-phthalaldehyde 용액 100 μl를 넣고 수욕상 (37℃) 에서 3 분동안 反應시킨 다음, 3 N-HCl 용액 200 μl를 넣고 혼합 후 2 분동안 방치하여 spectrofluorometer (λ_{ex}=360 nm, λ_{em}=440 nm)로 형광도를 측정하였다.

히스타민 유리 抑制率(%)은 다음과 같이 계산하였다.

$$\text{抑制率 (\%)} = \{ (A - B) \times 100 \} / A$$

A : 약물을 附加하지 않았을 때의 히스타민양

B : 약물을 附加하였을 때의 히스타민양

8) 統計學的 分析

모든 자료는 means ± S.E.로 나타내었으며, 統計學的 分析은 student's t-test로 행하였다. 有意性 檢證은 대조군(saline군)과 비교하여 결정하였다.

III. 觀察成績

1. 辛夷散이 compound 48/80에 의해 誘導되는 耳介浮腫 反應에 미치는 效果

저자는 맨 먼저 compound 48/80을 생쥐 귀에 局所的으로 塗布했을 때 일어나는 耳介浮腫 反應

이 肥胖細胞에 의해 媒介되는가를 확인하였다. Fig. 1에 나타낸 바와 같이 compound 48/80의 처리에 의한 耳介浮腫 反應이 정상 (WBB6F₁-+/+) 생쥐에서는 誘導되었으나 肥胖細胞 缺損 (WBB6F₁-W/W^o) 생쥐에서는 일어나지 않았다. 이러한 결과는 compound 48/80에 의한 耳介浮腫 反應이 肥胖細胞 依存的으로 일어나고 있는 것을 의미한다. 정상 마우스에서 compound 48/80은 局所 처리 30분 후에 측정시 濃度依存的으로 耳介浮腫 反應을 增加시켰고 compound 48/80 (100 μg/site, 10 μl) 처리시 30 분 후에 耳介浮腫 反應이 가장 잘 일어났으며 시간이 지날수록 耳介浮腫 反應이 減少하였다 (Fig. 2). 따라서 compound 48/80 (100 μg/site)을 局所에 塗布한 다음 30 분 후에 辛夷散의 效果를 분석하였다. 냉동건조하여 4℃에 보관한 辛夷散 抽出物을 생리식염수에 溶解하여 compound 48/80을 塗布하기 30 분 전에 약 물을 처리하였다. 辛夷散 抽出物은 濃度依存的으로 耳介浮腫 反應을 抑制시켰다 (Fig. 3). 특히 辛夷散을 실험부위당 100, 1000 μg 局所에 塗布했을 때 有意性있게 ($P < 0.05$) 抑制시켰다.

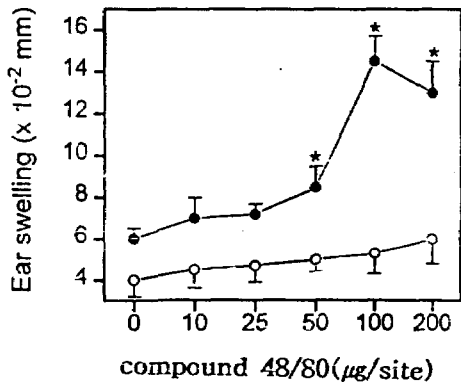


Fig. 1. Induction of ear swelling by topical application of compound 48/80 or vehicle (saline) alone in the ear skin of WBB6F₁-+/+ and -W/W^o mice. Ten microliters of various concentrations of compound 48/80 were applied topically to both ears of mice. ear swelling was measured 30 min after application of

compound 48/80. (●), WBB6F₁-+/+ mice; (○), WBB6F₁-W/W^o mice. Each datum represents the mean ± S.E. of 3 independent experiments. * $P < 0.05$; significantly different from the saline value.

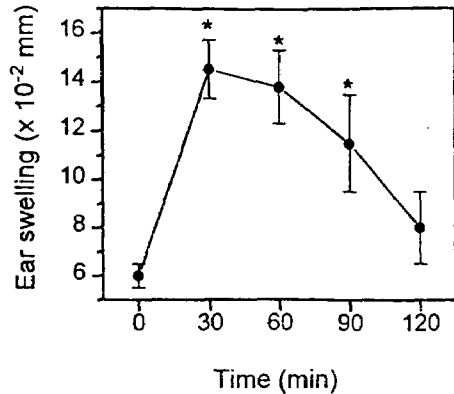


Fig. 2. Time-dependent effect on compound 48/80-induced ear swelling response in mice. Compound 48/80 (100 μg/site) was topically treated to the groups of mice. Each datum represents the mean ± S.E. of 3 independent experiments. * $P < 0.05$; significantly different from the control value.

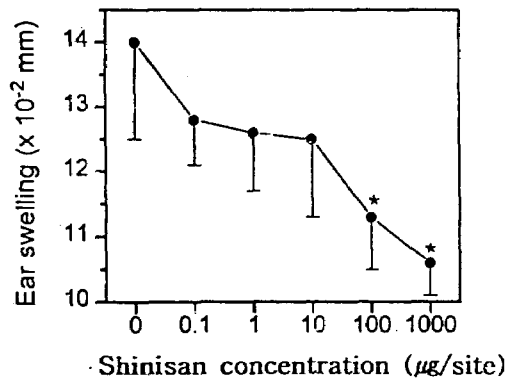


Fig. 3. Effect of Shinisan on compound 48/80-induced ear swelling response in mice. Ten microliters of compound 48/80 (100 μg/site) were applied topically to the ears of mice. The skins of the ears were treated with the indicated concentrations of Shinisan for 30 min. Each datum represents the mean ± S.E. of 6 independent experiments. * $P < 0.05$; significantly different from the saline value.

2. 辛夷散이 compound 48/80에 의해誘導되는 耳介浮腫 反應時 肥脾細胞의 脫顆粒 反應에 미치는 效果

辛夷散은 耳介浮腫 反應의 抑制와 相關性이 있는 肥脾細胞의 脫顆粒 反應을 현저히 減少시켰다. 辛夷散은 濃度依存的으로 肥脾細胞의 脫顆粒 反應을 抑制시켰으며 (Fig. 4A), 脫顆粒의 減少율은 6시간 후에 부분적으로 거의 회복되는 양상으로 다소 느리게 나타났다 (Fig. 4B). 그러나 肥脾細胞의 수는 compound 48/80의 局所塗布 및 辛夷散을 처리한 경우 모두 뚜렷한 변화가 없었다(data not shown).

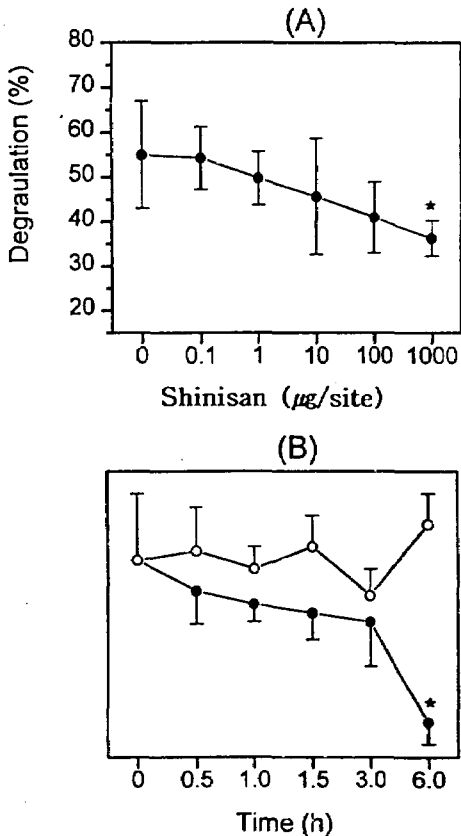


Fig. 4. Compound 48/80-induced mast cell degranulation (%) in Shinisan treated mice. Ten microliters of compound 48/80 (20 mg/ml) was topically applied on ears of mice at various doses (A)

and several time intervals (B) after a single Shinisan (1000 µg/site, 10 µl) treatment and percent of degranulated cells was counted. (●), Shinisan treatment and (○), Saline treatment. Each point represents the mean \pm S.E. of 6 independent experiments. * $P < 0.05$: significantly different from the saline value.

3. 辛夷散이 免疫學的 刺戟에 의한 受動 皮膚 알레르기 反應에 미치는 效果

Anti-DNP IgE의 局所 皮內注射 후에 抗原 (DNP-HSA)의 靜脈內 注射에 의해 惹起되는 실험모델인 受動 皮膚 알레르기 反應에 있어서 辛夷散의 局所塗布에 의한 效果를 실험하였다. 辛夷散을 抗原注射 30분전에 局所 皮膚에 塗布했을 때 辛夷散은 濃度依存的으로 受動 皮膚 알레르기 反應을 抑制시켰다 (Table 1). 특히 1000 mg/kg의 농도에서는 현저한 抑制率을 보였다($P < 0.05$).

Table 1. Effect of topical application of Shinisan on PCA reaction in mice

Treatment	Concentration(mg/kg)	Amount of dye(µg/site)
None (Saline)	-	8.41 \pm 1.65
Shinisan	0.1	8.05 \pm 1.70
	1	7.52 \pm 1.33
	10	7.13 \pm 0.91
	100	6.54 \pm 1.14
	1000	5.17 \pm 0.83*

Saline or Shinisan was applied topically 30 min prior to the challenge with antigen. Each amount of dye represents the mean \pm S.E. of 3 independent experiments. * $P < 0.05$: significantly different from the saline value.

4. 辛夷散이 非免疫學的 刺戟에 의한 腹腔 肥脾細胞로부터 히스타민의 放出에 미치는 效果

생쥐의 腹腔으로부터 肥胖細胞를 분리하여 compound 48/80으로 刺戟하기 전에 辛夷散을 처리하여 肥胖細胞로부터 히스타민 放出 抑制率을 측정하였다. Compound 48/80으로 刺戟하기 10 분 전에 辛夷散을 처리하여 肥胖細胞로부터 히스타민 放出에 미치는 영향을 관찰한 결과 辛夷散은 濃度依存的으로 히스타민의 放出을 抑制시켰다 (Fig. 5). 특히 辛夷散 1 - 100 mg/ml 농도에서는 그 效果가 현저하였다.

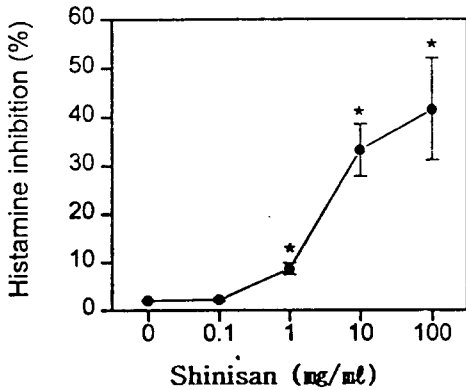


Fig. 5. Effect of Shinisan on compound 48/80-mediated histamine release from RPMC. RPMC (1×10^6 cells) were preincubated with various concentrations of Shinisan at 37°C for 10 min prior to incubation with compound 48/80. Each datum represents the mean \pm S.E. of 6 independent experiments. * $P < 0.05$; significantly different from the saline value.

5. 辛夷散이 Anti-DNP IgE에 의해 誘導되는 腹腔 肥胖細胞로부터 히스타민의 放出에 미치는 效果

特異的 變역반응을 이용한 腹腔 肥胖細胞 刺戟 시 辛夷散의 效果를 검증하기 위하여 실험방법에 제시한 방법에 준하여 抗原에 의한 惹起 10 분 전에 辛夷散을 처리하였다. 辛夷散은 皮膚 알레르기 反應의 抑制 效果와 유사하게 腹腔 肥胖細胞로부터

히스타민의 放出을 濃度依存的으로 抑制시켰다 (Fig. 6). 辛夷散은 anti-DNP IgE의 刺戟에 의한 肥胖細胞로부터 히스타민의 放出도 辛夷散 1 - 100 mg/ml 농도에서 그 效果가 현저하였다.

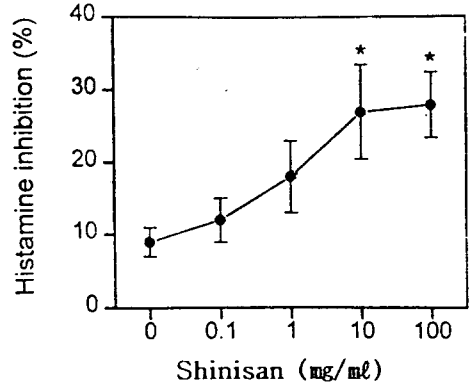


Fig. 6. Effect of Shinisan on anti-DNP IgE-mediated histamine release from RPMC. RPMC (1×10^6 cells) were preincubated with various concentrations of Shinisan at 37°C for 10 min prior to incubation with compound 48/80 or prior to the challenge with DNP-HSA. Each datum represents the mean \pm S.E. of 6 independent experiments. * $P < 0.05$; significantly different from the saline value.

6. 辛夷散이 compound 48/80에 의해 誘導되는 全身性 알레르기 反應에 미치는 效果

辛夷散이 compound 48/80으로 誘導되는 全身性 알레르기 反應 抑制여부를 실험하였다. Table 2에 나타낸 바와 같이 辛夷散은 compound 48/80으로 誘導되는 全身性 알레르기 反應을 濃度依存的으로 抑制했다. 특히 辛夷散은 1000 mg/kg 농도에서는 compound 48/80으로 誘導되는 全身性 알레르기 反應을 60%까지 抑制했다. 辛夷散은 1000 mg/kg 經口投與에 의해 의견상 생리적 차이를 발견하지 못했다. 다음은 辛夷散의 肥胖細胞 刺戟후에 일어나는 알레르기 反應의 치료 效果를 분석하기 위하여 compound 48/80을 腹腔內 注射한 다음 辛夷散

을 經口投與하였다. 辛夷散 1000 mg/kg은 compound 48/80으로 刺戟한 다음에 投與하여도 10분 이내에서는 有意性있는 全身性 알레르기 反應 抑制 效果를 나타내었다 (Table 3).

Table 2. Effect of Shinisan on compound 48/80-induced systemic anaphylactic reaction

Treatment	Concentration (mg/kg)	Compound 48/80	
		(mg/kg)	(%)
None (Saline)	-	+	100
Shinisan	0.1	+	100
	1	+	100
	10	+	94 ± 6
	100	+	77 ± 7*
	1000	+	60*
	1000	-	0

Groups of mice were orally administered with 200 µl saline or Shinisan were given at various doses 1 h before (n = 10/group) the compound 48/80 injection. Mortality (%) within 1 h following the compound 48/80 injection was represented as number of dead mice × 100/number of total experimental mice. Each datum represents the mean ± S.E. of 6 independent experiments. *P < 0.05 : significantly different from the saline value.

Table 3. Time-dependent effect of Shinisan on compound 48/80-induced systemic anaphylactic reaction

Treatment	Compound 48/80 (8mg/kg)	Mortality (%)	
		10 min after	15 min after
None (Sanline)	+	100	100
Shinisan	+	70*	90
	-	100	100

Groups of mice were orally administered with 200 µl saline or Shinisan were given 10 min and 15 min after (n = 10/group) the compound 48/80 injection. Mortality (%) within 1 h following the compound 48/80 injection was represented as number of dead mice × 100/number of total experimental mice. Each datum represents the mean ± S.E. of 6 independent experiments. *P < 0.05 : significantly different from the saline value.

7. 辛夷散이 血漿 中 히스타민의 放出에 미치는 效果

辛夷散이 compound 48/80에 의해 誘導되는 全身性 알레르기 反應을 抑制하기 때문에 血漿 中 히스타민의 變化를 측정하여 辛夷散의 生體內 效果를 평가하였다. Compound 48/80을 腹腔內 投與하기 1시간 전에 辛夷散을 經口投與하였다. Compound 48/80을 투여한 15분 후에 採血하여 血漿 中 히스타민의 量을 측정하였다. Fig. 7에 나타난 바와 같이 血漿 中 히스타민 放出은 辛夷散 濃度依存的으로 抑制되었다.

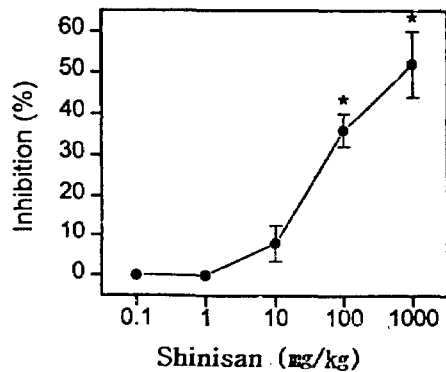


Fig. 7. Effect of Shinisan on compound 48/80-induced plasma histamine release. Groups of mice were orally pretreated with 200 µl saline or

Shinisan (at various doses) 1 h before (n = 10/group) the compound 48/80 injection. Each datum represents the mean \pm S.E. of 6 independent experiments. * $P < 0.05$; significantly different from the saline value.

IV. 考 察

韓醫學에서 免疫이라는 概念은 明朝의 《免役類方》⁷⁶⁻⁷⁷⁾에 처음으로 記載되었으나 免疫에 關係되는 內容으로는 素問《上古天眞論》⁷⁸⁾에 “眞氣從之 精神內守 病安從來”, 《刺法論》⁷⁹⁾에 “正氣存內 邪不可干”, 《評熱病論》⁷⁹⁾에 “邪之所湊 其氣必虛”, 靈樞《百病始生篇》⁷⁹⁾에 “風雨寒熱 不得虛邪 不得獨傷人”이라하여 人體의 正氣가 旺盛하면 비록 邪氣가 있어도 治療하기 어렵고 疾病을 豫防함을 說明하였으니 疾病의 成立過程中 生體의 抵抗性を 重要하게 여겼음을 알 수 있고, 그 關與因子を 正氣라고 하였다⁸⁰⁾. 一般의으로 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된다⁸¹⁾.

免疫이란 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 等과 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 抗原 抗體의 結果가 宿主에게 有益하게 作用하는 경우를 免疫이라 부르고 해롭게 作用하는 경우를 알레르기라 부른다⁸²⁾.

알레르기(Allergy)는 西語의 語原上 “變化된 反應”을 意味하는 單語로서⁸²⁾, 어떤 抗原에 의해 感作된 個體에 다시 동일한 抗原이 재차 導入되면 抗原-抗體와의 結合에 의해 2次的 免疫應答이 일어난다 동시에 組織 損傷이 惹起되는데, 이를 過敏反應(hypersensitivity reaction) 또는 알레르기

(allergy)라고 부르며 만약에 이러한 反應이 臨床的으로 診療의 對象이 될 정도로 深刻하면 이를 過敏性 疾患(hypersensitivity diseases)으로 부른다. 이렇게 過敏性 反應이나 疾患을 惹起시키는 抗原을 “allergen”이라 부르며 그 起源에 따라 外因性(exogenous), 同種性(homologous) 및 自家原性(autologous)으로 區分되는데 外因性 抗原들은 먼지, 花粉, 食品, 藥品, 微生物, 化學物質 및 臨床에서 사용되는 血液製品 等에서 由來되며, 同種性 抗原들은 不適合 輸血時의 赤血球, Rh 因子 및 移植된 組織細胞 等이고, 自家抗原들은 宿主自身の 組織細胞成分 또는 그 分泌物로써 全身性 紅斑性 狼瘡이나 류마티스성 關節炎 等の 自家免疫性 疾患을 惹起시킬 수 있다. 一般的으로 外因性 抗原들에 의한 allergy 反應은 皮膚瘙癢, 氣管支喘息, shock 및 心臟이나 腎臟疾患들에 이르기까지 매우 廣範圍하다⁸³⁾.

現在 알레르기體質을 가지고 있는 人口가 全體 人口의 약 30%에 該當되며, 이들은 發病될 수 있는 條件이 갖추어져 있고 抗原이 들어오게 되면 알레르기性 疾患을 誘發하므로 오늘날 産業時代의 公害와 stress 或은 飲食物의 不節制 等으로 인한 알레르기疾患들이 증가하고 있는 趨勢이다⁸⁴⁾.

알레르기性 鼻炎은 韓醫學에서 鼻飢, 噴嚏에 屬하는데, 鼻流涕, 噴嚏, 鼻塞, 不聞香臭 等이 나타나는 疾患이고, 噴嚏는 鼻孔內가 가려우면서 氣가 噴出할 때 소리를 내는 것을 말한다. 또한 噴嚏를 發하는 疾患은 鼻飢, 鼻痒, 鼻塞, 鼻淵, 鼻槁, 鼻乾 等이 있다¹³⁾.

“飢”는 코가 막힌다는 뜻으로 鼻塞을 意味하는데 《說文》에서는 “病寒鼻塞也 涕久不通 遂至窒塞也”라 하여 寒邪가 鼻竅로 侵襲해 鼻涕가 계속되고 鼻가 通하지 않다가 드디어 鼻塞이 되는 것이라 하였다. 鼻飢는 鼻痒, 鼻流涕, 噴嚏, 鼻塞 等이 突然히 發生되거나 또는 反復的으로 일어나는 疾患으로 飢鼻, 飢水, 鼻流涕, 飢涕, 飢嚏이라

하며 傷寒病의 一部 症狀로 鼻鳴이라 하기도 하고 西洋醫學에서는 鼻粘膜에 腫脹, 浮腫을 일으켜서 재채기, 鼻內搔痒感, 鼻閉塞과 鼻漏가 過多하게 分泌되는 急, 慢性鼻炎과 類似하다. 素問 〈脈解篇〉에서는 太陽經에 客하면 頭痛, 鼻飢, 腹腫이 나타나고⁷⁸⁾, 〈景岳全書〉에서는 風寒이 鼻에 塞하면 腠理에 寒이 閉하여 經絡이 塞塞되어서 鼻嚏이 나타나고⁸⁾, 〈證治準繩〉에서는 鼻飢는 鼻出涕涕되는 것이라고 했고³⁾, 〈張氏醫通〉에는 鼻飢는 鼻流涕가 不止되는 것이며 原因은 外感風寒이 皮毛에 客하고 腠理에 鬱閉되어서 생기며 治療는 香蘇散에 川芎, 蜀椒, 細辛, 辣桂, 訶子을 가하여 疏風清肺로 治療하여 낫지 않으면 寒으로 인한 것이므로 辛夷散에서 木通, 防風, 升麻, 藁本을 去하고 附子, 蔓荊子, 訶子, 白朮을 加하여 服用하라고 하였다⁹⁾.

鼻噴은 재채기를 하는 症狀로 噴嚏, 嚏噴, 發嚏이라 하기도 하며 噴嚏는 鼻飢, 鼻痒, 鼻塞, 鼻淵, 鼻槁, 鼻乾 등에서 일어나는데 또한 이들 疾患은 噴嚏 뿐만 아니라 鼻痒, 鼻流涕, 鼻乾, 鼻窒 등의 여러 가지 症狀이 동시에 併發되기에 噴嚏을 疾患이라 하기 보다는 證候로서 표현할 수 있고 西洋醫學에서는 알레르기性 鼻炎, 鼻알레르기의 증후 또는 過敏性鼻炎과 유사하다. 素問 〈宣明五氣論篇〉에서는 腎氣가 不足되면 呵欠이나 噴嚏가 일어나고⁷⁸⁾, 〈奇效良方〉에서는 噴嚏는 鼻竅內의 搔痒으로 因해 氣가 噴할 때에 發生되는 聲이고 鼻는 肺의 外竅로 鼻痒이 생기는 것은 火가 變化한 것이며 風寒으로 肺寒하여 或은 寒邪가 侵襲하여 鬱滯되어서도 噴嚏가 발생된다고 하였다²⁾.

辛夷散은 宋代 嚴用和의 《濟生方》¹⁾에 “治肺虛 風寒濕熱之氣加之肺內壅塞涕出不已或氣息不通或不聞香臭”라 하여 처음 收錄된 이래 많은 醫家들에 의해 外感風寒, 鼻飢, 鼻淵, 鼻流涕, 鼻塞, 不聞香臭 등에 使用되어 왔다²⁻¹²⁾. 그후 危¹⁰⁾등^{3-4,12)}은 辛夷散의 構成藥物에 蒼耳子를 加하여 使用하였고,

張⁹⁾은 羌活을 去하여 使用하였다.

辛夷花, 細辛, 藁本, 升麻, 川芎, 木通, 防風, 羌活, 白芷, 甘草, 蒼耳子로 構成된 辛夷散의 個別 藥物의 效能을 살펴보면 다음과 같다. 辛夷花³⁷⁻⁵⁴⁾는 通肺竅, 散風寒의 效能이 있어 鼻塞, 鼻淵, 不聞香臭, 頭痛 등을 치료하고, 細辛은 發散風寒, 消炎止痛, 溫肺化痰하는 效能이 있어 外感風寒頭痛, 風寒咳嗽, 三叉神經痛을 치료하고, 藁本은 發表散寒, 祛風止痛, 解毒止痒하며 病原性皮膚真菌에 대하여 抑制作用이 있어 外感風寒으로 인한 頭痛, 關節痛, 癬疹, 瘙痒 등을 치료하고, 升麻는 發汗透疹, 清熱解毒, 補益升提하며 結核菌의 成長 및 皮膚真菌을 抑制시키는 作用이 있어 體質虛弱으로 下陷症狀, 子宮下垂, 癩疹, 熱毒口瘡 등을 치료하고, 川芎은 補血調經, 行血散瘀, 祛濕止痛하며 管血流量을 增加시키고, 降血壓, 子宮을 收縮시키는 作用이 있어 月經不順, 류마티스關節炎, 頭痛 등을 치료하고, 木通은 降火利水, 通氣下乳하며 利尿, 抗菌, 抗真菌 作用이 있어 Gram 陽性桿菌 皮膚真菌 등을 抑制하는 效果와 함께 腫瘍細胞의 成長을 抑制한다. 防風은 發汗解表, 祛濕止痛, 止癢止汗하며 解熱, 皮膚真菌 抑制作用이 있어 風寒感氣, 關節痛, 蕁麻疹, 破傷風, 驚厥 등을 치료하고, 羌活은 發散解熱, 祛濕止痛하며 皮膚真菌에 대하여 抑制作用이 있어 惡寒發熱, 頭痛, 風濕關節痛, 皮膚濕疹 등을 치료하고, 白芷는 發散止痛, 解毒排膿하며 殺蟲作用 및 티푸스균, 파라티푸스균, 赤痢菌을 抑制시키는 作用이 있어 風寒感氣, 鼻流濁涕, 乳腺炎, 腫氣 등을 치료하고, 甘草는 補脾益氣, 清熱解毒, 調和諸藥하며 세균성 독소, 약물, 대사산물중독 등에 대한 解毒作用과 免疫增強, 抗菌作用이 있다. 마지막으로 蒼耳子는 祛濕止痛, 通肺竅, 消炎解毒하며 황색포도구균, 티푸스균의 O抗原을 抑制시키는 作用이 있어 風濕關節痛, 鼻炎, 皮膚濕疹 등을 치료한다³⁷⁻⁴¹⁾. 以上을 綜合하여 보면 個別藥物의 主治가 複合되어 相互作用을 나타내거나 生

體內 條件에 따라서 여러 가지 형태로 相互作用이 발현되어 辛夷散은 辛散解表, 消散風寒, 宣肺通竅 등의 效果가 있는 것¹²⁾을 알 수 있다. 따라서 이러한 效果는 本方劑의 適應症과 함께 鼻塞, 水樣性 鼻漏, 鼻閉塞을 主症狀으로 하는 알레르기성 鼻炎¹³⁻¹⁶⁾ 치료에 쓰일 수 있는 條件⁵⁵⁾이 되리라 推察된다.

알레르기란 어떤 抗原에 의해 感作된 個體가 同一한 抗原이 再導入 되었을 때 抗原 抗體 結合으로 인한 過敏免疫反應을 말한다^{16,17,57)}. 알레르기는 Coombs와 Gell에 의해 發生機轉에 따라 4가지型 (I, II, III, IV型)으로 分類되었고, 여기에 다시 Roitt가 V型을 追加하였다^{16,17,32,56,59)}.

그 중 I型 알레르기는 肥胖細胞나 호염기구 표면의 $Fc\epsilon RI$ 에 IgE가 結合하고 結合한 IgE 두분자의 V領域에 特異抗原이 結合하면 細胞內 顆粒에서 이미 형성된 化學的 媒介物質과 細胞膜 磷脂質의 生化學 反應으로 아라키돈산 代謝產物이 合成되어 放出되는 化學的 媒介物質 및 최근에 밝혀진 肥胖細胞에서 새로이 생산되는 細胞活性物質이 標的組織 및 標的細胞에 作用한다¹⁸⁾. histamine, serotonin, slow reactive substance-anaphylaxis, platelet activating factor, trypase, kininogenase, prostaglandin₂와 같은 물질들이 유리되어 다양한 임상증상을 나타내는 것을 말한다^{16,56-59)}. 아토피성 피부염, 알레르기성 두드러기, 기관지천식, 알레르기성 鼻炎 등의 질환이 여기에 속한다^{16-20,56-59)}. I型 알레르기의 抗原 抗體 반응은 10-20분 사이에 일어나므로 卽時型 알레르기 또는 아나필락시型 알레르기라고 부른다¹⁸⁾.

肥胖細胞는 알레르기 반응 중에 일어나는 다양한 생리적 변화에 결정적인 역할을 하는 것으로 밝혀졌다⁶⁰⁻⁶³⁾. 肥胖細胞로부터 脫顆粒을 誘導하는 방법에는 肥胖細胞 표면의 IgE 수용체 ($Fc\epsilon RI$)에 IgE 抗體와 다가 抗原의 結合에 의한 면역학적 刺戟法과, compound 48/80, substance P, 렉틴

(lectin), anaphylatoxin 등에 의한 非免疫學的 刺戟法이 있다. 또한 칼슘이온 운반체, 폴리믹신 B, 코데인, 몰핀 등의 약제도 肥胖細胞를 직접 活性化 할 수 있다⁶⁴⁻⁶⁶⁾. 이러한 肥胖細胞의 脫顆粒을 誘發하는 刺戟에 의하여 細胞內 顆粒에 저장되어 있는 化學的 媒介物質 중 히스타민은 빠르게 유리되어 말초혈관에 대한 투과성 항진과 확장作用, 氣管支 平滑筋에 대한 收縮作用, 점막표면에 대한 선세포의 분비 항진 作用 등을 나타내어 즉시형 과민반응 및 만성 염증반응을 일으키는 것이다⁶⁹⁾. 잘 알려진 히스타민 유리 촉진제로는 compound 48/80과 IL-1, IL-6, TNF- α 등의 합성을 촉진하여 염증을 誘導하는 substance P가 있다⁷⁰⁾.

그 중 compound 48/80은 肥胖細胞의 세포질내로 Ca^{2+} 유입을 증가시켜 vasoactive amine을 유리하는 물질이다. 이러한 신호전달과정의 활성화기 작은 compound 48/80이 직접적으로 G-proteins를 활성화한다는 것을 증명한 실험으로 확인되었다^{71,72)}. Tasaka 등은 compound 48/80은 세포막의 섭동 (perturbation)에 의한 지질 이중막의 투과성을 증가시킨다고 보고하였다⁷³⁾. 이러한 결과들은 肥胖細胞膜의 투과성 증가는 세포로부터 매개체 분비를 위한 기본적인 과정임을 암시하고 있다.

이 compound 48/80에 의한 생체내 아나필락시 및 기타 아나필락시에 대한 보고도 많으나 본 실험에서는 전 등⁷⁴⁾이 개발한 compound 48/80투여에 의한 아나필락시 모델과 抗原으로 감작하거나 惹起주사하여 IgE 抗體에 의하여 매개되는 전통적 아나필락시 반응을 관찰하였다. 다만 생쥐는 IgE 抗體 생산이 어렵고 抗原을 반복 주사하여야 하고 IgE 抗體의 면역 보강제를 使用하여야 하기 때문에 생쥐의 strain에 따른 반응성 정도를 고려해야 하는 抗原 抗體 반응 아나필락시스 모델은 경제적 혹은 시간적인 소비가 많다는 단점이 있다⁷⁵⁾.

아나필락시에 관한 實驗的 研究로 朱²⁴⁾는 枳實

水抽出液이 血中 히스타민의 遊離 및 아나필락시反應을 抑制시키고, 尹²⁶⁾은 黃連解毒湯加味方이 免疫글로블린E 媒介性 아나필락시反應을 抑制시키며, 白²⁷⁾은 桂薑棗草黃辛附湯이 천식, 순환기 anaphylaxis와 같은 Type I 알레르기 반응을 완화시키며, 金 등²⁸⁻³¹⁾은 通竅湯이 抗알레르기作用 및 rat의 氣管支 平滑筋의 收縮力 抑制作用이 있으며, 淸肌散과 加減淸肌散이 抗알레르기作用이 있고 大食細胞를 刺戟시키나 血管透過性은 抑制하며, 瀉白散이 compound 48/80에 의하여 誘導된 anaphylactic shock와 皮下反應을 減少시키며, 靑黛散이 皮膚 아나필락시反應을 抑制시킨다는 報告가 있다.

이에 著者는 辛夷散의 主治症과 알레르기성 鼻炎의 症狀이 類似한 것으로 보아 辛夷散이 아나필락시反應에 미치는 效果를 알아보기 위하여 本實驗을 行하였다. 먼저 compound 48/80을 생쥐의 귀에 局所의 塗布하여 일어나는 耳介浮腫反應이 肥胖細胞에 의해 媒介되는가를 관찰하였다. 정상 (WBB6F₁-+/+) 생쥐에서는 耳介浮腫反應이 誘導되었으나 肥胖細胞 缺損 (WBB6F₁-W/W⁰) 생쥐에서는 일어나지 않아 肥胖細胞 依存的으로 일어난다는 것을 알 수 있었다(Fig. 1). 그리고 compound 48/80에 의해 誘導되는 耳介浮腫反應이 濃度依存的으로 增加되었고 compound 48/80 (100 μ g/site, 10 μ l) 처리시 30 분후에 가장 잘 일어났으며 시간이 지날수록 減少하였다(Fig. 2). 따라서 compound 48/80 (100 μ g/site, 10 μ l)을 局所에 塗布한 다음 辛夷散 抽出물의 效果를 분석한 결과 濃度依存的으로 耳介浮腫反應을 抑制시켰다(Fig. 3). 이러한 抑制效果는 肥胖細胞의 脫顆粒反應의 抑制에 기인한다고 思料된다.

다음으로 compound 48/80에 의해 誘導되는 耳介浮腫反應서 肥胖細胞의 脫顆粒反應에 미치는 辛夷散의 效果를 알아본 결과 濃度依存的으로 抑制시켰으며(Fig. 4A), 脫顆粒의 減少率은 6시간이

지난 후 거의 회복되는 양상을 보여주었다(Fig. 4B). 이는 辛夷散의 效果 지속시간을 보여준다고 思料된다.

辛夷散의 局所塗布에 의하여 anti-DNP IgE를 局所 皮內注射하여 조직내에 있는 肥胖細胞 표면의 IgE 수용체 (Fc ϵ RI)와 結合시킨 다음 抗原 (DNP-HSA)의 靜脈內 注射로 肥胖細胞의 활성화를 誘導하여 皮膚 알레르기反應을 일으킨 受動皮膚 알레르기反應도 濃度依存的으로 抑制되었다(Table. 1). 특히 1000 mg/kg의 濃도에서는 현저한 抑制率을 보였다(P<0.05).

Compound 48/80의 刺戟에 의한 생쥐의 腹腔 肥胖細胞로부터 히스타민의 放出을 辛夷散이 濃度依存的으로 抑制시켰고(Fig. 5), anti-DNP IgE의 刺戟에 의한 腹腔 肥胖細胞로부터 히스타민의 放出도 또한 濃度依存的으로 抑制시켰다(Fig. 6). 이들은 특히 辛夷散 1-100 mg/ml 濃도에서 그 效果가 현저하였다.

Compound 48/80으로 誘導되는 全身性 알레르기反應에 辛夷散은 濃度依存的으로 抑制시켰으며 특히 辛夷散 1000 mg/kg 濃도에서는 60%까지 抑制시켰다. 다음에는 compound 48/80을 腹腔內 注射한 다음 辛夷散을 經口投與하여도 10분 이내에서는 有意性있는 알레르기反應 抑制效果를 나타내었다(Table 3). 이것은 血漿中 히스타민 含量的 減少에 기인한 것으로 생각되어 마지막으로 compound 48/80을 腹腔內 投與하기 전에 辛夷散을 經口投與하고, compound 48/80을 투여한 15분 후에 採血하여 血漿中 히스타민량을 측정된 결과 辛夷散 濃度依存的으로 抑制되었다(Fig. 7). 이것은 compound 48/80에 의해 誘導된 全身性 알레르기反應의 抑制가 辛夷散이 肥胖細胞로부터 히스타민 등 화학적 매개물질의 유리를 抑制한 결과로 생각된다.

以上の 결과는 辛夷散이 肥胖細胞膜을 安定化시켜 肥胖細胞의 脫顆粒反應을 抑制시킴으로써 히

스타민 등 화학적 매개물질의 유리를 抑制하여 아나필락시 反應에 抑制效果가 있다라는 것을 보여준 것이다. 그러므로 本 實驗은 임상적으로 알레르기성 鼻炎에 辛夷散이 쓰일 수 있는 실험적 근거가 되며 또한 다양한 알레르기성 질환의 豫防 및 治療에 활용될 수 있는 계기가 되리라 思料된다.

V. 結 論

辛夷散이 아나필락시 反應에 미치는 效果를 實驗動物모델을 이용하여 分析한 결과는 다음과 같다.

1. 辛夷散은 아나필락시 反應의 原因細胞인 肥脾細胞가 活性化되어 일어나는 耳介浮腫 反應을 抑制시켰다.

2. 辛夷散은 IgE 抗體 投與에 의한 皮膚 알레르기 反應을 抑制시켰다.

3. 辛夷散은 compound 48/80 혹은 IgE 抗體 刺戟에 의한 腹腔 肥脾細胞로부터 히스타민의 放出을 濃度依存的으로 抑制시켰다.

4. 辛夷散은 compound 48/80으로 誘導되는 全身性 알레르기 反應을 抑制시켰다. 또한 辛夷散은 compound 48/80으로 刺戟한 10분후에 投與할 경우에도 有意性있는 알레르기 反應 抑制效果를 나타내었다.

5. 辛夷散은 compound 48/80으로 誘導되는 血漿 中 히스타민의 放出을 濃度依存的으로 抑制시켰다.

以上の 結果로 미루어 보아 辛夷散은 實驗動物 모델에서 局所 및 全身性 아나필락시 反應을 有意性있게 抑制시키기 때문에 臨床적으로 알레르기성 鼻炎을 포함한 諸般 알레르기 疾患의 豫防 및 治療에 광범위하게 活用될 수 있으리라 思料된다.

參考文獻

1. 嚴用和 : 文淵閣四庫全書(濟生方)卷三至五,, 臺灣, 臺灣商務印書館, p.498, 1989.
2. 方 賢 : 奇效良方, 香港, 商務印書館, pp.1235-1237, 1977.
3. 王肯堂 : 證治準繩(一) 雜病, 北京, 人民衛生出版社, pp.786-1111. 1991.
4. 陳楚雷 : 古今圖書集成醫部全錄 第四冊 臟腑身形(上), 北京, 人民衛生出版社, pp.1308-1309, 1959.
5. 朱 橐 : 普濟方 第二冊 身形, 北京, 人民衛生出版社, pp.298-300. 1959.
6. 東醫科學院 : 原文 醫方類聚, 서울, 驪江出版社, p.621, 1994.
7. 吳克潛 : 古今醫方集成, 上海, 大眾書局, p.833, 1936.
8. 張介賓 : 國譯 景岳全書, 서울, 一中社, p.673, 1992.
9. 張璠 : 張氏醫通, 서울, 一中社, pp.431-435, 886-888, 1992.
10. 危亦林 : 世醫得效方, 서울, 醫聖堂, p.342, 1990.
11. 傅景貨 編 : 古代經驗大全, 北京, 中醫古籍出版社, pp.1036-1037, 1990.
12. 楊思澍 編 : 中醫臨床大全, 北京, 北京科學技術出版社, pp.1023-1024, 1991.
13. 蔡炳允 : 韓方耳鼻咽喉科學, 서울 集文堂,

- pp.245-249, 1991.
14. 민양기 : 임상비과학, 서울, 일조각, pp.169, 171-173, 182-184, 216-217, 1997.
 15. 康秉秀 : 韓方臨床알레르기, 서울, 成輔社, pp.22-23, 61-68, 1988.
 16. 丁圭萬 : 알레르기와 韓方, 서울, 第一路, pp.15-26, 1990.
 17. 서울대학교의과대학 : 免疫學, 서울대학교출판부, pp.135-142, 167-169, 234-241, p.165, 185, 229, 1994.
 18. 김형민 : 면역과 알레르기, 서울, 신일상사, pp.179-198, 1998.
 19. 하대유 : 그림으로 본 免疫學, 서울, 高文社, pp.279-286, 1992.
 20. 中島泉 : 新免疫學 입문, 서울, 지구문화사, pp.250-253, 1995.
 21. 申京淑 外 : 荊芥連翹湯加味가 알레르기성鼻炎에 미치는 效能에 대한 臨床報告, 大田韓醫學會誌, 1(3):185-196, 1994.
 22. 金璟禧, 蔡炳允 : 桂枝湯 加味方의 알레르기鼻炎에 대한 治驗報告, 大韓外官科學會誌, 10(1):332-339, 1997.
 23. 蔡炳允 : Allergy性 鼻炎(噴嚏)에 대한 臨床的 研究, 大韓韓醫學會誌, 14(2): pp.81-87, 1982.
 24. 朱泓玄 : 枳實에 의한 아나필락시의 抑制效果, 익산, 圓光大大學院, 1995.
 25. 鄭智天 外 : 알레르기성 鼻炎에 대한 文獻的 考察, 大韓外官科學會誌, 7(1): pp.53-79, 1994.
 26. 尹星燦 : 黃蓮解毒湯加味方에 의한 면역글로블린E 媒介性 아나필락시의 抑制, 익산, 圓光大學院, 1996.
 27. 白景龍 : 桂薑棗草黃辛附湯의 抗알레르기 作用에 對한 研究, 익산, 圓光大學院, 1997.
 28. 金聖培 : 通賢湯의 抗ALLERGY反應 및 摘出된 氣管支 平滑筋에 미치는 影響, 익산, 圓光大學院, 1995.
 29. 金陽貴 : 淸肌散과 加減淸肌散이 마우스의 抗알레르기 및 免疫反應에 미치는 影響, 익산, 圓光大學院, 1997.
 30. 金珉浩 : 瀉白散이 Compound 48/80에 의하여 誘導된 Anaphylactic shock와 皮下反應에 미치는 影響, 익산, 圓光大學院, 1990.
 31. 金辰 : 靑黛散에 의한 皮膚 아나필락시反應의 抑制, 익산, 圓光大學院, 1997.
 32. ROITT, IVAN. M. : 로이트 필수免疫學, 서울, 高文社, pp.227-230, 1991.
 33. Katayama, S., Shionoya, H., Ohtake, S. A new method for extraction of extravasated dye in the skin and the influence of fasting stress on passive cutaneous anaphylaxis in guinea pigs and rats. *Microbiol. Immunol.* 22, 89(1978).
 34. Kanemoto, T. J., Kasugai, T., Yamatodani, A., Ushio, H., Mochizuki, T., Tohya, K., Kimura, M., Nishimura, M., Kitamura, Y. Supernormal histamine release and normal cytotoxic activity of Beige rat mast cells with giant granules. *Int Arch Allergy Immunol.* 100, 99(1993).
 35. Yurt, R. W., Leid, R. W., Austin, K. F. Native heparin from rat peritoneal mast cells. *J. Biol. Chem.* 252, 518(1977).
 36. Shore, P. A., Burkhalter, A., Cohn, V. H. A method for fluorometric assay of histamine in tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 127, 182(1959).
 37. 申民教 : 臨床本草學, 서울, 南山堂, pp.249-250, 504-505, 512-514, 522-525, 527-528, 540-541, 596-597, 1986.
 38. 申佶求 : 申氏本草學(各論), 서울, 壽文社,

- pp.16-19, 223-226, 238-240, 253-256, 268-275, 280-285, 325-328, 600-602, 1988.
39. 金最壽 : 標準本草學, 서울, 進明出版社, pp.63-66, 73-74, 142-143, 162-165, 223-225, 234-236, 240-241, 359-360, 367-370, 1975.
40. 白允基 : 現代本草學, 서울, 高文社, pp.123-124, 214-215, 220-221, 234-237, 241-243, p.230, 232, 259, 378, 1975.
41. 陳存仁 : 圖說韓方醫學大辭典, 서울, 松嶽, pp.28-29, 52-53, 64-65, 90-93, 96-97, 108-109, 150-151, 258-259, 285, 322-323, 1988.
42. 강소신의학원 : 完譯中藥大辭典, 서울, 경담, pp.3428-3433, 1998.
43. 顏正貨 : 中藥學, 北京, 人民衛生出版社, pp.82-83, 1991.
44. 吳普 : 神農本草經(卷1), 서울, 宜稻韓國社, pp.40-41, 1976.
45. 李時珍 : 本草綱目, 臺北, 金氏印刷公司, pp.96-97, 1975.
46. 江訥庵 : 增補本初備藥, 大邱, 東洋綜合通信教育院, p.119, 1985.
47. 姜攢求 外 4人 : 新漢方藥物, 서울, 慶遠出版社, p.132, 1993.
48. 李龍城 : 經藥分類典, 서울, 壽文社, p.49, 1979.
49. 廣東, 上海中醫學院 : 中醫方藥學, 廣東, 廣東人民大會社, p.77, 1973.
50. 中醫大辭典編輯委員會 : 中醫大辭典, 北京, 人民衛生出版社, p.85, 1982.
51. 劉水山 : 中藥研究文獻摘要, 北京, 科學出版社, pp.342-343, 1979.
52. 李載熙 : 圖說漢方藥理·藥能의 臨床應用, 서울, 學林社, p.482, 1985.
53. 楊鵬舉 : 常用中藥臨證指要, 北京, 學苑出版社, pp.49-50, 1995.
54. 曲京峰, 張少貨 : 中藥學, 北京, 科學出版社, p.53, 1994.
55. 蔡炳允 : 알레르기성 鼻炎에 이용되는 通關散의 藥效學的 研究, 서울, 大韓韓醫學會誌, Vol.11, No.1, pp.43-56, 1990.
56. 文希柱 外 : 基本免疫學, 서울, 大學書林, pp.133-137, 1992.
57. 김세중 : 免疫學, 서울, 高麗醫學, pp.260-265, 1994.
58. 정헌택 : 免疫學入門, 서울, 高文社, pp.315-342, 1988.
59. 정태호 : 면역학강의, 대구, 경북대학교출판부, pp.256-263, 1991.
60. Kim, H. M., Hirota, S., Chung, H. T., Ohno, S., Osada, S., Ko, K. I., Kim, J. B., Kitamura, Y. and Nomura, S.: Differential expression of protein kinase C genes in cultured mast cell derived from normal and mast-cell-deficient mice and mast cell lines. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 105, 258(1994).
61. Dombrowicz, D., Flamand, V., Brigman, K. K., Koller, B. H. and Kinet, J. P.: Abolition of anaphylaxis by targeted disruption of the high affinity immunoglobulin E receptor α chain gene. *Cell* 75, 969(1993).
62. Martin, T. R., Ando, A., Takeishi, T., Katona, I. M., Drazen, J. and Galli, S. J.: Mast cells contribute to the changes in heart rate, but not hypotension or death, associated with active anaphylaxis in mice. *J. Immunol.* 151, 367(1993).
63. Lee, Y. M., Kim, D. K., Kim, S. H., Shin, T. Y. and Kim, H. M.: Antianaphylactic

- activity of *Poncirus trifoliata* fruit extract. *J. Ethnopharmacol.* 54, 77(1996)
64. Tasaka, K., Mio, M. and Okamoto, M. : Intracellular calcium release induced by histamine release and its inhibition by some antiallergic drugs. *Ann. Allergy.* 56, 464(1986).
65. Chand, N., Pillar, J., Diamantis, J., Perhach, J. R. and Duane Sofia, R.: Inhibition of calcium ionophore (A23187) stimulated histamine release from rat peritoneal mast cells by azelastine : Implications its mode. *Eur. J. Pharmacol.* 96, 227(1983).
66. Takei, M., Umeyama, A., Shoji, N., Arihara, S. and Endo, K.: Mechanism of inhibition of IgE dependent histamine release from rat mast cells by penasterol and penasterone. *J. Pharm. Sci.* 84, 223(1995).
67. Ohmori, Y., Mo, M., Kishi, M., Mizutani, M., Katada, T. and Konishi, H.: Antiallergic constituents from Oolong Tea Stem. *Biol. Pharm. Bull.* 18, 683(1995).
68. Baltzly, R., Buck, J. S., De Beer, E. J. and Webb, F. S.: A family of long acting depressors. *J. Am. Chem. Soc.* 71, 1301(1949).
69. Petersen, L. J., Mosbech, H. and Skov, P.: Allergen-induced histamine release in intact human skin in vivo assessed by skin microdialysis technique: Characterization of factors influencing histamine releasability. *J. Allergy Clin. Immunol.* 97, 672(1996)
70. Ansel, J. C., Brown, J. R., Payan, D. G. and Brown, M. A.: Substance P selectively activates TNF- α gene expression in murine mast cell. *J. Immunol.* 150, 4478(1993).
71. Mousli M. C., Bronner C., Landry Y., Bockaert J. and Rouot B. Direct activation of GTP-binding regulatory proteins (G proteins) by substance P and compound 48/80. *FEBS Lett.* 259, 2602(1990).
72. Mousli M. C., Bronner C., Bockaert J., Rouot B. and Landry Y. Interaction of substance P, compound 48/80 and mastoparan with γ -subunit C-terminal of G protein. *Immunol. Lett.* 25, 3558(1990).
73. Tasaka K., Mio M. and Okamoto M. Intracellular calcium release induced by histamine releasers and its inhibition by some antiallergic drugs. *Ann. Allergy* 56, 4649(1986).
74. 전병득 외 : compound 48/80에 의하여誘導된 anaphylactic shock와 cutaneous reaction의 모델에 관한 연구, 대한면역학회지, 12;20, p.302, 1990.
75. 전병득 외 : 상백피가 compound 48/80에誘導된 anaphylactic shock와 비만세포의 히스타민 유리에 미치는 영향, 대한해부학회지, 24;2, pp.193-200, 1991.
76. 沈承抗 : 中醫與免疫, 浙江中醫學院報, 14(2);6, 1990.
77. 王琦 外 : 黃帝內經素問今釋, 서울, 成輔社, pp. 412- 418, 1983
78. 洪元植 編著 : 精校黃帝內經素問, 서울, 東洋醫學研究院出版部, p.11, 14, 124, 1985.
79. 洪元植 編著 : 精校黃帝內經素問, 서울, 東洋醫學研究院出版部, p.35, 1985.

80. 趙鐘寬 : 免疫에 관한 東洋醫學的 考察, 서울, 東洋醫學, p.23, 1985.
81. 元鍾勳 : 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, 7(5):p.13, 19, 21, 1986.
82. 菊地浩吉 : 最新免疫學, 서울, 集文堂, p.33, 1989.
83. Roitt, I., Brostoff, J. and Male, D.: Immunology, 4th ed. pp.22.1-25.12, Mosby, 1996.
84. 이복수 : Regulation of nitric oxide synthase gene expression by cytokines in murine macrophages. 충남대학교 생물학과 대학원. 1994.