

# 小建中湯이 알레르기에 미치는 영향

정일홍 · 김지윤 · 감철우 · 박동일\*

동의대학교 한의과대학 폐계내과학교실

## Inhibitory Effects on the Type I hypersensitivity and Inflammatory Reaction of Sogunjung-tang

Il Hong Jung, Ji Yun Kim, Chul woo Kam, Dong il Park\*

Department of Oriental Medicine, Graduate School, Dongeui University

Sogunjung-tang(SGJT) has been used for the treatment of general weakness, digestive organ disease and so on. This study was carried out for the purpose of knowing the inhibitory effect on the Type I hypersensitivity and Inflammatory reactions of SGJT. The results were obtained as follows: SGJT(0.1, 0.5, 1, 2mg/g) concentration of dependently inhibited compound48/80 induced anaphylaxis reaction in mice. SGJT(2mg/g) also inhibited permeability of evans blue into peritoneal cavity in mice. SGJT reduced IgE, CRP, WBC and Platelets on egg albumin induced hypersensitivity. but serum NO was grown. According to above results, SGJT may be beneficial in the type I hypersensitivity and Inflammatory reactions by inhibition of histamine release from mast cells.

Key words : Sogunjung-tang(小建中湯), egg albumin, Anaphylaxis, Acetic acid

### 서 론

면역계는 면역을 담당하는 세포와 분자들로 구성되며, 이들의 외부물질 침입에 대한 집합적이고 조정된 반응을 면역반응이라고 한다. 감염에 대해 저항하는 기작들은 비감염물질에 대한 반응에서도 볼 수 있으며, 더욱이 감염으로부터 개체를 정상적으로 방어하고 외부물질을 제거하는 기작이 경우에 따라 자기 자신의 조직을 손상시키거나 질병을 유발할 수 있다.<sup>1)</sup> 이러한 반응을 과민반응이라고 하는데 Gell과 Coombs에 의해 면역반응의 기작에 따라 네가지로 분류하였다. 제 1형 과민반응은 IgE 급 항체에 의한 allergy 질환을 말하며, 제 2형 과민반응은 IgM와 IgG 급 항체에 의한 면역질환, 제 3형 과민반응은 면역복합체(immune complex)에 의한 면역질환, 제 4형 과민반응은 T cell에 의한 면역질환이다.<sup>2,4)</sup> 제 1형 과민반응은 allergy반응으로 먼저 항원에 노출된 경험이 있는 개체가 동일한 항원에 재노출 될 시 수초 또는 수분 내에 일어나는 반응을 일컫는다. 흡수된 항원은 IgE에 부착되고 비만세포나 호염기구, 호산구의 세포표면에 결합하여 이

미 생산되어 있는 염증매개인자의 방출을 유도하고 다른 종류의 염증매개인자의 생성과 분비를 자극한다. 방출되거나 합성된 염증 매개 인자들은 과민반응과 관련하여 염증반응 증상을 나타내거나 조직손상을 일으키는 급성 염증반응의 원인이 되며 알러지성 비염, 기관지 천식, 담마진, atopy, anaphylaxis 등이 있다<sup>1,4)</sup>.

한방학적 개념의 면역은 질병의 발생 및 진전을 인체의 正氣와 질병인 邪氣의 항쟁 및 消長進退의 과정으로 본 正邪論에서 그 관련성을 찾아볼 수 있으며, 특히 正氣는 邪氣에 대응하는 항원능력 및 생리기능을 촉진하는 것으로 인체의 면역기능과 밀접한 관련이 있다. 한의학적 관점에서 치료는 正氣의 강화, 즉 면역의 정상화를 꾀하여 지나치면 억제하고, 모자라면 보강시켜줌으로써 인체의 正氣, 생리기능을 항상 일정하게 유지해주는 효과를 갖는다.

小建中湯은 漢代 張<sup>6)</sup>의 《傷寒論》과 《金匱要略》에 처음 收錄되어 있는 처방으로 桂枝湯에서 芍藥을 倍로 하고 飴糖을 君藥으로 한 방제이다. 처방의 구성은 飴糖은 滋養強壯하는 작용이 있으며 益脾氣하고 養脾陰하며 溫補中焦하여 緩急하는 효능이 있으며 芍藥은 益陰營血하고 平肝止痛하며 桂枝는 溫陽氣, 溫經通絡하고 炙甘草는 甘溫하여 飴糖과 芍藥을 助하여 補陰하고 桂枝를 助하여 補陽溫中하고, 生薑과 大棗는 津液을 行하게 하고 和榮衛하고 中焦의 生發之氣를 升陽시킨다. 따라서 小建中湯은

\* 교신저자 : 박동일, 부산시 진구 양정동 산 45, 동의대학교 부속 한방병원

· E-mail : dipark@dongeui.ac.kr · Tel : 051-850-8650

· 접수 : 2003/06/19 · 수정 : 2003/07/22 · 채택 : 2003/09/20

溫中散寒과 補虛緩急作用이 있으므로 脾胃虛寒으로 氣血陰陽의 失調에 활용하는 방제이다<sup>6-8)</sup>. 小建中湯에 대한 실험적 연구로는 金<sup>10,11)</sup>의 小建中湯加 龍骨.牡蠣가 흰쥐의 實驗的 胃潰瘍에 미치는 影響과 小建中湯加 龍骨.牡蠣의 抗酸化效果, 細胞活性 및 遺傳子 發顯에 미치는 影響과 尹<sup>12)</sup>의 小建中湯과 六辰丹이 白鼠의 成長發育에 미치는 영향에 대한 보고가 있었다.

이에 저자는 小建中湯이 제 1형 과민반응과 염증반응에 미치는 영향을 연구검토한 결과 유의성있는 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

## 실험방법

### 1. 재료

#### 1) 동물

동물은 체중 18-22 g의 ICR계 생쥐와 체중 180-200 g의 Sparage - Dawley계 흰쥐를 구별없이 사용하였으며 고형사료(삼양 배합사료 실험동물용, 삼양유지사료, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경(온도: 20±2 °C, 습도: 40~60 %, 명암: 12 시간 light/dark cycle) 하에서 2 주 적응 후 실험에 사용하였다.

#### 2) 약재

본 실험에 사용한 처방은 동의대학교 부속 한방병원에서 구입(주, 광명제약)하여 정선한 것을 사용하였고 처방내용은 《傷寒論》<sup>7)</sup>에 준하였으며, 1貼의 처방구성과 내용은 다음과 같다.

Table 1. Prescription of Sogunjung-tang

韓藥名	生藥名	重量(g)
飴糖	<i>Saccarum Granorum</i>	30
白芍藥	<i>Radix Paeoniae Lactiflorae</i>	18
桂枝	<i>Cinnamomum loueri</i> Nees	9
甘草(炙)	<i>Radix Glycyrrhizae</i>	6
生薑	<i>Rhizoma Zingiberis</i>	10
大棗	<i>Fructus Zizyphi Jujubae</i>	8
Total amount		81

### 3) 시료의 조제 및 투여

小建中湯 (Sogunjungtang, 이하 SGJT)을 3점 분량인 218 g을 환류냉각장치가 설치된 round flask에서 2000cc의 증류수와 함께 3 시간동안 가열추출하고, 그 여과액을 rotary evaporator로 감압 농축하여 200 cc의 검액을 얻어 동결건조하여 소건중탕 엑기스 36.3 g을 얻었다. 엑기스를 생리식염수에 용해하여 경구투여 직전에 꺼내 37°C로 데워 체중 100g 당 1cc의 검액을 경구투여하였다.

### 2. 방법

#### 1) Compound 48/80 유발 Anaphylaxis 반응 측정

생쥐 10마리를 1군으로 나누고 Control은 생리식염수를, Treat I에는 SGJT을 0.1, 0.5, 1, 2 mg/g의 농도로 복강주사하였으며 1시간 경과 후 비만세포의 탈 과립제로 Compound 48/80 (8 µg/g, Sigma, U.S.A.)을 생쥐 복강 내에 투여하고 생쥐의 치사율을 60분 동안 관찰하였다.

#### 2) Acetic acid에 의한 모세혈관 투과성 반응 측정

생쥐 8마리를 1군으로 하여 Whittle와 Shimomura의 방법에 준하여 Control에는 생리식염수를, Treat I에는 2 mg/g의 SGJT을 Treat II에는 sodium salicylate 0.2 mg/g을 복강주사하였으며 1시간 후 1% evan blue(EB) 5ml/kg를 미정맥에 주사하였다. 주사 후 즉시 0.6% acetic acid 10 ml/kg을 복강내에 주사하고 1시간 후에 생리식염수 10ml로 복강액을 세척해서 회수한 다음 3000rpm에서 5분간 원심분리하고 상층액을 620 nm에서 흡광도를 측정하여 미리 작성한 검량선에 의해 복강으로 누출된 EB의 양을 비색정량하였다.

$$\text{억제율(\%)} = \frac{\text{실험군의 E.B.누출량} - \text{대조군의 E.B.누출량}}{\text{대조군의 E.B.누출량}} \times 100$$

#### 3) Egg albumine에 의한 제 1형 과민반응의 유발

##### (1) 항원

항원으로 사용된 Egg albumine(Acros Organics, U.S.A)을 2mg/ml 농도로 하여 동량의 complete freund's adjuvant(Sigma, U.S.A)를 혼합해서 사용하였다.

##### (2) Egg albumine에 의한 제 1형 과민반응의 유발

흰쥐 6마리를 1군으로 하여 실험하였고, Egg albumine (Acros Organics, U.S.A)을 항원으로 사용하여 egg albumine 2mg/ml 농도의 항원 용액과 동량의 complete freund's adjuvant (Sigma, U.S.A)를 혼합해서 유평된 것을 흰쥐 좌우 대퇴부에 1ml 씩 피하 주사하였다. 최초 면역 후 2주 간격으로 총 2회 면역하였고, Normal은 아무런 처치를 하지 않았고, Control은 生理食鹽水를, Treat I은 SGJT (2.42g/kg)을 최종 면역 3일 전부터 1일 1회씩 총 4회 경구투여하였다.

##### (3) 채혈과 조직 채취

최종 면역 18시간 경과 후 心臟穿刺로 採血하고, 血漿은 EDTA가 포함된 Bottle에 넣고 잘 혼합하여 사용하였고, 血淸은 실온에서 30분간 방치하였다가 원심분리기로 원심분리(4°C, 2500rpm, 15분) 하여 上淸液을 취하여 -70°C에서 보관하였다가 사용하였다.

#### 4) 혈중 Total IgE의 함량의 측정

혈청 중 Total IgE의 측정은 1470 wizard γ-counter를 사용하여 방사면역계수법(Immunoradiometric Assay)으로 제 1형 과민반응에서 전신적으로 증가하는 Total IgE의 양을 측정하였다.

#### 5) C-Reactive Protein (CRP)의 측정

혈청 중 CRP 측정은 COBAS MIRA(Roche, Germany)로 항혈청과 검체 중의 항원이 반응하여 생기는 항원·항체 반응물의 탁도를 광학적으로 측정하고 표준혈청에 있어서도 같은 방법으로 반응시켜 작성한 검량선으로 부터 검체 중의 항원농도를 측정하였다.

#### 6) 혈중 White Blood Cell (WBC)함량의 측정

혈액(전혈)을 EDTA-2K bottle에 넣고 혈구 계산기(HORIBA, Horiba, Japan)로 입자의 개수와 체적 계측을 전기적으로 행하는 전기저항법을 통해 측정하였다.

#### 7) 혈중 Platelet의 함량의 측정

혈액(전혈)을 EDTA-2K bottle에 넣고 혈구 계산기(HORIBA, Horiba, Japan)로 입자의 개수와 체적 계측을 전기적으로 행하는

전기저항법을 통해 측정하였다.

#### 8) Nitric Oxide(NO)의 생성량 측정

NO 생성량을 측정하기 위한 시약인 Griess 시약은 용액 A(0.2% Naphthylethylene diamine dihydrochloride in DDW)와 용액 B(2% Sulfonylamide in 5% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>)를 제조하여 냉암소에 보관하며, 사용직전에 두 용액을 1:1로 혼합하여 혼합용액을 사용하였다. 알러지 유발 조직부위를 분리하여 lysis buffer를 이용하여 homogenize한 후 원심분리하여 얻은 상층액 100 $\mu$ l를 96well plate에 분주하고 다시 혼합용액 100 $\mu$ l를 분주한 뒤 ELISA leader (VERSA max, U.S.A.)를 사용하여 540 nm에서 흡광도를 측정하였고, 미리 작성한 NaNO<sub>2</sub>의 표준 검량곡선에 의해 NO의 양을 산정하였다.

#### 3. 통계 처리

성적은 평균치 $\pm$ 표준오차로 나타내었으며, 평균치간의 유의성은 Student's t-test를 이용하여 검정하였고, p 값이 0.05 미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

## 실험결과

#### 1. Compound 48/80 유발 Anaphylaxis 반응에 미치는 효과

Control에서는 anaphylactic shock으로 100%의 치사률을 나타내었고, SGJT에서는 농도에 비례적으로 치사률의 감소를 나타내었는데 2mg/g의 농도에서 가장 높은 효과를 나타내었다(Table 3).

**Table 3. Effect of SGJT on the immediate-type anaphylaxis by compound 48/80.**

Sample	Dose (mg/g)	Number of Animal (Died/Used)	Lethality(%)
Control	-	10/10	100
	0.1	8/10	80
SGJT	0.5	5/10	50
	1	2/10	20
	2	1/10	10

Control: Group treated with saline 1hour before compound 48/80(8 $\mu$ g/g, i.p.) injection. SGJT: Group treated with Sogunjung-tang i.p. 1hour before compound 48/80 (8 $\mu$ g/g, i.p.) injection.

#### 2. Acetic acid에 의한 모세혈관 투과성에 미치는 영향

**Table 4. Effect of SGJT on the permeability of evans blue into peritoneal cavity.**

Sample	Dose (mg/g)	Leakage of evans blue ( $\mu$ g/ml)	Inhibition(%)
Normal	-	0.96 $\pm$ 0.07 <sup>a)</sup>	-
Control	-	13.26 $\pm$ 1.02 <sup>***</sup>	-
SGJT	2	3.88 $\pm$ 0.23 <sup>***</sup>	70.7
Sod. salicylate	0.2	5.52 $\pm$ 0.51 <sup>***</sup>	58.4

a) The data represents the mean $\pm$ SE from 6 mice. #: Significantly different from normal group. (###: p < 0.005). \*: Significantly different from control group. (\*\*): p < 0.01, Normal: Non treated group, Control: Group treated with acetic acid, SGJT: Group treated with Sogunjung-tang before acetic acid i.p. injection.

Normal의 evans blue 누출량은 0.96 $\pm$ 0.07  $\mu$ g/ml이었으며, Control은 13.26 $\pm$ 1.02  $\mu$ g/ml로 Normal에 비하여 92.7%의 모세혈관투과성 증가를 보인 반면, SGJT 투여군은 3.88 $\pm$ 0.23 $\mu$ g/ml이었고, 약물대조군으로 사용된 Sodium salicylate 0.2mg/g 투여군

은 5.52 $\pm$ 0.51 $\mu$ g/ml로 Control에 비하여 각각 70.7%, 69.6% 및 58.4%의 모세혈관투과성이 억제되었다(Table 4).

#### 3. 혈중 Total IgE의 함량에 미치는 영향

혈액 중 Total IgE의 함량은 Normal은 0.45 $\pm$ 0.38( $\mu$ g/ml)이었으며, Control은 0.87 $\pm$ 0.17( $\mu$ g/ml)로 Normal에 비해 유의성을 나타내지는 않았으나 증가하는 경향을 나타내었다. 반면 SGJT 투여군은 0.31 $\pm$ 0.10( $\mu$ g/ml)으로 Control에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다(Table 5).

**Table 5. Effect of SGJT on the Serum IgE in egg albumin induced allergic rat**

Group	Number of Animal	IgE( $\mu$ g/ml)
Normal		0.45 $\pm$ 0.38 <sup>a)</sup>
Control	6	0.87 $\pm$ 0.17
SGJT		0.31 $\pm$ 0.10 <sup>*</sup>

The data represents the mean $\pm$ SE from 6 rats. #: Significantly different from normal group. (\*: p < 0.05), Normal: Non treated group, Control: Group with not treatment after allergic sensitization and induction by egg albumin, SGJT: Allergic group treated with Sogunjung-tang

#### 4. C-Reactive Protein (CRP) 함량에 미치는 영향

혈액 중 CRP 함량은 Normal은 0.14 $\pm$ 0.01( $\mu$ g/ml)이었으며, Control은 0.58 $\pm$ 0.02( $\mu$ g/ml)로 Normal에 비해 유의성 있는 증가를 하였다. 반면 SGJT 투여군은 0.44 $\pm$ 0.04( $\mu$ g/ml)으로 Control에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다(Table 6).

**Table 6. Effect of SGJT on the C-reactive protein in egg albumin induced allergic rat**

Group	Number of Animal	CRP( $\mu$ g/ml)
Normal		0.14 $\pm$ 0.01a)
Control	6	0.58 $\pm$ 0.02###
SGJT		0.44 $\pm$ 0.04 <sup>*</sup>

a) The data represents the mean $\pm$ SE from 6 rats. #: Significantly different from normal group. (###: p < 0.005). \*: Significantly different from control group. (\*: p < 0.05), Normal: Non treated group, Control: Group with not treatment after allergic sensitization and induction by egg albumin, SGJT: Allergic group treated with Sogunjung-tang

#### 5. 혈중 White Blood Cell (WBC) 함량에 미치는 영향

혈액 중 WBC 함량은 Normal에서 6.92 $\pm$ 0.53( $10^3/\mu$ l)이었으며, Control은 15.08 $\pm$ 1.21( $10^3/\mu$ l)로 Normal에 비하여 유의한 증가를 보였다. 반면 SGJT 투여군에서는 7.83 $\pm$ 0.15( $10^3/\mu$ l)로 Control에 비하여 유의한 감소를 나타내었다(Table 7).

**Table 7. Effect of SGJT on the plasma WBC in egg albumin induced allergic rat**

Group	Number of Animal	WBC( $10^3/\mu$ l)
Normal		6.92 $\pm$ 0.53 <sup>a)</sup>
Control	6	15.08 $\pm$ 1.21 <sup>***</sup>
SGJT		7.83 $\pm$ 0.15 <sup>***</sup>

a) The data represents the mean $\pm$ SE from 6 rats. #: Significantly different from normal group. (###: p < 0.005). \*: Significantly different from control group. (\*\*): p < 0.01, \*\*\*: p < 0.005, Normal: Non treated group, Control: Group with not treatment after allergic sensitization and induction by egg albumin, SGJT: Allergic group treated with Sogunjung-tang

#### 6. 혈중 Platelet의 함량에 미치는 영향

혈액 중 Platelet의 함량은 Normal에서 747 $\pm$ 3.36( $10^3/\mu$ l)이었으며, Control은 787 $\pm$ 17.06( $10^3/\mu$ l)로 Normal에 비하여 유의

한 증가를 보였으며 SGJT 투여군에서는  $837 \pm 17.3(10^3/\mu\ell)$ 로 Control에 비하여 유의한 증가를 나타내었다.(Table 8).

Table 8. Effect of SGJT on the plasma Platelet in egg albumin induced allergic rat

Group	Number of Animal	Platelet( $10^3/\mu\ell$ )
Normal		747 $\pm$ 3.36 <sup>#</sup>
Control	6	787 $\pm$ 17.06*
SGJT		839 $\pm$ 17.30

a) The data represents the mean $\pm$ SE from 6 rats. # : Significantly different from normal group. (#, p < 0.05), \*: Significantly different from control group. (\*p < 0.05). Normal: Non treated group, Control: Group with not treatment after allergic sensitization and induction by egg albumin, SGJT: Allergic group treated with Sogunjung-tang

7. Nitric Oxide(NO)의 생성량에 미치는 영향

혈액 중 NO의 함량은 Normal은  $1.85 \pm 0.32 \mu\text{M}$ 이었으며, Control은  $1.00 \pm 0.30 \mu\text{M}$ 로 Normal에 비해 유의성 있는 감소를 하였다. 반면 SGJT 투여군은  $1.54 \pm 0.30 \mu\text{M}$ 으로 Control에 비하여 소량 증가하는 것으로 나타났으나 유의성은 없었다(Table 9).

Table 9. Effect of SGJT on the Nitric Oxide in egg albumin induced allergic rat

Group	Number of Animal	Nitric Oxide (uM)
Normal		1.85 $\pm$ 0.32 <sup>#</sup>
Control	6	1.00 $\pm$ 0.30*
SGJT		1.54 $\pm$ 0.30

The data represents the mean $\pm$ SE from 6 rats. # : Significantly different from normal group. (#, p < 0.05), Normal: Non treated group, Control: Group with not treatment after allergic sensitization and induction by egg albumin, SGJT: Allergic group treated with Sogunjung-tang

고찰

정상적인 면역반응은 다양한 기전으로 알레르겐의 공격을 제거하기 위하여 효과분자들을 자극시켜 숙주의 조직에는 손상이 없이 이물질을 제거하거나 국소염증반응을 일으킨다. 그러나 조건에 따라서 면역반응이 지나치게 증가되거나 원하지 않는 반응으로 진행되어 인체에 해를 줄 때 과민반응 또는 알레르기라는 용어를 사용한다<sup>14)</sup>. 정상적인 상태에서는 아무런 해가 없는 외부의 물질에 의하여 강하게 반응하는 알레르기는 문명이 발달된 곳일수록 심각하여 많은 의료비용을 필요로 하고 있다. 1993년 9월호의 Scientific American지는 미국 인구의 20%이상이 각종 알레르기 증상으로 고통받고 있으며 그 중에서 알레르기성 비염이 가장 많고 다음으로 음식물, 약물에 의한 알레르기 순이라고 소개하고 있다. 우리나라에서도 알레르기 질환이 점차 증가추세에 있으며 특히 소아들의 환자수가 급증하고 있는 상황이다<sup>3)</sup>.

한방학적 개념의 면역는 질병의 발생 및 진전을 인체의 正氣와 질병인 邪氣의 항쟁 및 消長進退의 과정으로 본 正邪論에서 그 관련성을 찾아볼 수 있으며, 특히 正氣는 邪氣에 대응하는 항원능력 및 생리기능을 촉진하는 것으로 인체의 면역기능과 밀접한 관련이 있다. 한의학적 관점에서 치료는 正氣의 강화, 즉 면역의 정상화를 꾀하여 지나치면 억제하고, 모자라면 보강시켜줌으로써 인체의 正氣, 생리기능을 항상 일정하게 유지해주는 효과를 갖는다<sup>5)</sup>.

小建中湯은 漢代 張<sup>6)</sup>의 《傷寒論》과 《金匱要略》에 처음 收錄되어 있는 處方으로 桂枝湯에서 芍藥을 倍로 하고 飴糖을 君藥으로 한 方劑이다. 處方의 構成은 飴糖은 滋養強壯하는 作用이 있으며 益脾氣하고 養脾陰하며 溫補中焦하여 緩急하는 效능이 있으며 芍藥은 益陰營血하고 平肝止痛하며 桂枝는 溫陽氣, 溫經通絡하고 炙甘草는 甘溫하여 飴糖과 芍藥을 助하여 補陰하고 桂枝를 助하여 補陽溫中하고, 生薑과 大棗는 津液을 行하게 하고 和榮衛하고 中焦의 生發之氣를 升陽시킨다. 따라서 小建中湯은 輕度の 體力低下(氣血不足)나 消化性 機能低下(脾虛)가 이미 있는 상태에서 自律神經系의 失調가 겹치므로 平滑筋의 痙攣 蠕動運動의 亢進, 汗腺의 分泌異常, 動悸가 일어난 것, 특히 特發性 腹痛痙攣 症狀를 주로 치료하는 方劑이다. 그러므로 小建中湯은 鎮痛鎮痙滋養效果가 크며 溫中散寒作用이 있다<sup>6-8)</sup>.

小建中湯에 대한 실험적 연구로는 金<sup>10,11)</sup>의 小建中湯加 龍骨.牡蠣가 흰쥐의 實驗的 胃潰瘍에 미치는 影響과 小建中湯加 龍骨.牡蠣의 抗酸化效果, 細胞活性 및 遺傳子 發顯에 미치는 影響과 尹<sup>12)</sup>의 小建中湯과 六辰丹이 白鼠의 成長發育에 미치는 影響에 대한 보고가 있었다.

이에 저자는 compound 48/80과 egg albumin으로 유발된 제 1형 과민반응과 염증반응에 미치는 小建中湯의 억제효과를 규명하기 위하여 다음과 같이 비교연구하였다.

Compound 48/80은 비만세포의 세포막내로의 Ca<sup>++</sup>의 유입을 증가시켜 비만세포의 탈과립을 증가시키는 강력한 약물로 알려져 있다. 흰쥐 비만세포의 과립들에는 histamine, serotonin, heparin 등이 주로 함유되어 있으며 이러한 과립들은 compound 48/80을 비롯한 몇 가지 탈과립인자에 의하여 세포 밖으로 방출되어 면역반응, 혈관운동 및 신경조절 물질로서 작용하는 것으로 알려져 있다<sup>13-14)</sup>. 따라서 본 실험에서 mouse에 compound 48/80을 이용하여 전신적인 anaphylaxis 반응을 유발하였다. Anaphylaxis는 일정한 항원에 대해 이미 감작된 개체의 조직 비만세포나 혈중의 호염기구에 부착되어 일어나는 IgE 항체에 항원이 결합한 후 수 분내에 일어나는 즉시형 면역반응으로 전신적 반응은 혼돈, 효소, 약물 등에 의해 일어나며 소양증, 두드러기, 피부발적, 후두부종, 구토, 설사, 복통, 속 등이 나타나며 국소적 반응은 atopic allergy라 하며 꽃가루, 먼지, 동물비듬 등에 의해 두드러기, 혈관성부종, 알러지성비염, 기관지천식 등으로 나타난다<sup>14)</sup>. Anaphylatic shock은 감작물질에 대한 심한 전신성 감작과민반응으로 항원이 혈류에 직접 주입되거나 장으로부터 빠르게 흡수되면 모든 혈관과 관련된 결합조직 비만세포들이 활성화되며, 이로 인해 호흡관관에 이르는 평활근의 수축이 유도되고 광범위한 혈관투과성의 증가를 일으킨다.<sup>14-16)</sup> 그러므로 본 실험에서 SGJT이 anaphylatic shock에 대한 억제효과를 검색하고자 하였다. 실험결과 compound 48/80을 복강주사한 Control에서는 anaphylatic shock으로 100%의 치사률을 나타내었고, SGJT에서는 농도에 비례적으로 치사률의 감소를 나타내었는데 2mg/g의 농도에서 가장 높은 효과를 나타내었다(Table 3). 이러한 결과는 제1형 과민반응에서 비만세포의 탈과립을 억제하고 기도 평활근의 수축을 길항하는 효과가 있음을 시사하는 결과이다. 따라

서 가장 높은 효과를 나타낸 2mg/g 농도에서 SGJT이 acetic acid에 의한 모세혈관투과성에 미치는 억제효과를 실험하였다. 그 결과 Normal의 evans blue 누출량은  $0.96 \pm 0.07 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었으며, Control은  $13.26 \pm 1.02 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 Normal에 비하여 92.7%의 모세혈관투과성 증가를 보인 반면, SGJT 투여군은  $3.88 \pm 0.23 \mu\text{g}/\text{ml}$ 이었고, 약물대조군으로 사용된 Sodium salicylate 0.2mg/g 투여군은  $5.52 \pm 0.51 \mu\text{g}/\text{ml}$ 로 Control에 비하여 각각 70.7%, 69.6% 및 58.4%의 모세혈관투과성이 억제되었다(Table 4). 약물대조군으로 사용된 sodium salicylate는 비스테로이드성 소염진통제로서 가장 널리 사용되어지고 있는 약물이<sup>17)</sup>. 이와 같은 모세혈관투과성 억제효과는 염증발현시에 혈관작용을 매개하는 주된 매개분자인 histamine을 억제하는 항히스타민 작용을 보유하고 있을 것으로 판단되었다. 따라서 제 1형 과민반응의 원인물질중의 하나인 egg albumin을 항원으로 하여 흰쥐에 제 1형 과민반응을 유발하고 SGJT이 혈액 중 Total IgE, CRP, WBC, Platelet 및 NO의 변화를 관찰하였다. 계란 알레르기는 소아에게 가장 발증빈도가 높은 대표적인 식품 알레르기이다. 우유 알레르기와는 달리 성인에게서도 발견되며 주요 알레르겐은 계란 전체 중량의 60% 이상을 차지하는 난백에 존재하고, 난황 단백질은 알레르기와 관련이 매우 낮다고 보고되었다<sup>16)</sup>. 제 1형 과민반응에서 비만세포가 활성화되면 매개물질의 생산과 분비가 이루어지고 이들은 염증반응을 일으키는데, 이러한 급성 염증반응은 주로 비만세포 내에 고농도로 존재하는 histamine에 의해서 조절된다. 또한 비만세포의 활성화는 다양한 종류의 cytokine의 합성을 유도한다. 분비된 cytokine은 IgE의 생산 등을 촉진하고 호산구 전구체의 분화와 성장을 촉진하는 동시에 염증부위에 축적된 호산구의 활성화를 자극한다. 또한 혈관내피세포를 활성화하여 백혈구의 염증부위로의 유주를 촉진시키고, 백혈구는 염증부위에서 활성화된다<sup>17)</sup>. 세균성 감염이나 조직 손상이 있을 시에 간세포에서 급성기 반응 단백질(CRP)이 합성되는데 손상 받은 조직으로부터 유리된 독성물질과 결합하여 炎症反應이 6-12시간 이내에 상승하기 시작하여 24-48시간 이내에 최고치에 도달하는 특징을 나타낸다<sup>19-21)</sup>. NO는 혈관계에서 혈관이완과 혈류를 조절하는 신호전달자(signaling molecules)로써 혈관내피에서 내피세포 내  $\text{Ca}^{2+}$ 치를 증가시킴으로써 nitric oxide synthase(NOS)가 활성화되며, 이를 매개로 L-arginine에서 NO가 생성되고 이는 주위의 평활근으로 확산되어 이완 작용을 하게된다고 알려져 있다<sup>22-28)</sup>. 또한 근육의 이완에 있어 신경전달체로서의 기능에 관한 보고들이 계속 긍정적인 결과를 제시하고 있다. 본 실험에서 살펴본 결과 혈액 중 Total IgE의 함량은 Normal은  $0.45 \pm 0.38(\mu\text{g}/\text{ml})$ 이었으며, Control은  $0.87 \pm 0.17(\mu\text{g}/\text{ml})$ 로 Normal에 비해 유의성을 나타내지는 않았으나 증가하는 경향을 나타내었다. 반면 SGJT 투여군은  $0.31 \pm 0.10(\mu\text{g}/\text{ml})$ 으로 Control에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다(Table 5). 이와 같은 결과는 egg albumin으로 유발한 과민반응이 심각한 정도는 아니었으나, SGJT이 혈중 IgE의 함량을 감소시키는 역할을 하는 것으로 나타났다. 혈액 중 CRP 함량은 Normal은  $0.14 \pm 0.01(\mu\text{g}/\text{ml})$ 이었으며, Control은  $0.58 \pm 0.02(\mu\text{g}/\text{ml})$ 로 Normal에 비해 유의성 있는 증가를 하였다. 반면

SGJT 투여군은  $0.44 \pm 0.04(\mu\text{g}/\text{ml})$ 으로 Control에 비하여 유의성 있는 감소를 나타내었다(Table 6). 혈액 중 WBC 함량은 Normal에서  $6.92 \pm 0.53(10^3/\mu\text{l})$ 이었으며, Control은  $15.08 \pm 1.21(10^3/\mu\text{l})$ 로 Normal에 비하여 유의한 증가를 보였다. 반면 SGJT 투여군에서는  $7.83 \pm 0.15(10^3/\mu\text{l})$ 로 Control에 비하여 유의한 감소를 나타내었다(Table 7). 이와 같은 결과는 SGJT이 egg albumin으로 유도된 염증반응을 억제하는 효과가 있음을 나타낸다. 혈액 중 Platelet의 함량은 Normal에서  $747 \pm 3.36(10^3/\mu\text{l})$ 이었으며, Control은  $787 \pm 17.06(10^3/\mu\text{l})$ 로 Normal에 비하여 유의한 증가를 보였으며 SGJT 투여군에서는  $837 \pm 17.3(10^3/\mu\text{l})$ 로 Control에 비하여 유의한 증가를 나타내었다(Table 8). 혈액 중 NO의 함량은 Normal은  $1.85 \pm 0.32 \mu\text{M}$ 이었으며, Control은  $1.00 \pm 0.30 \mu\text{M}$ 로 Normal에 비해 유의성 있는 감소를 하였다. 반면 SGJT 투여군은  $1.54 \pm 0.30 \mu\text{M}$ 으로 Control에 비하여 소량 증가하는 것으로 나타났으나 유의성은 없었다(Table 9). 그러나 이와 같은 결과는 egg albumin으로 인한 과민반응으로 감소된 NO는 혈관평활근의 수축을 유도할 것으로 판단되며 SGJT이 NO를 증가시키는 방향으로 작용하고 있는 것으로 판단할 수 있다. 이것은 혈관을 확장시켜 혈류의 흐름을 촉진시켜 혈액순환이 개선된다는 의미로 해석할 수 있다. 이는 김<sup>29)</sup>등의 보고와 일치한다고 생각된다. 혈관내피세포는 소량의 NO를 항상 생성하고 있으며 생성된 NO는 내피세포의 내구성 및 탄력성 유지에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 그러나 인접한 평활근세포의 기능유지 및 혈관 기능조절에 대한 NO의 기능은 아직도 계속 연구되고 있다. 따라서 NO의 기능과 조절기전에 대한 더 깊이있는 연구가 부가적으로 필요하리라고 판단된다.

이 실험을 통해 小建中湯은 제 1형 과민반응에 속하는 anaphylaxis반응과 egg albumin으로 유발된 과민반응과 염증반응을 억제하는 것으로 나타났다.

## 결 과

小建中湯이 제1형 과민반응과 염증반응에 미치는 영향에 대해 연구한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

SGJT의 농도의존적으로 Anaphylactic shock을 억제하는 효능이 높은 것으로 나타났다(Table 3). SGJT은 모세혈관투과성을 유의성있게 감소시키는 효능이 있었다(Table 4). egg albumin으로 유발한 과민반응에서 SGJT은 혈중 IgE의 양을 유의성있게 감소시키는 효과를 나타내었다(Table 5). egg albumin으로 유발한 과민반응에서 SGJT은 혈중 CRP의 양을 유의성있게 감소시키는 효과를 나타내었다(Table 6). egg albumin으로 유발한 과민반응에서 혈중 WBC와 platelet의 양을 유의성있게 감소시키는 효과를 나타내었다(Table 7, 8). egg albumin으로 유발한 과민반응에서 혈중 NO의 양을 증가시키는 경향을 나타내었으나 유의성은 없는 것으로 나타났다(Table 9).

이와 같은 결과로 볼 때 小建中湯은 모두 제1형 과민반응 및 염증반응에서 비만세포의 탈과립을 억제하며, 모세혈관투과성을 감소시키고 항히스타민 작용과 동시에 혈류순환을 촉진하는 작

용이 있는 것으로 추정되며 이와 관련된 NO의 역할에 대해서는 더 많은 연구가 필요하리라 판단된다.

### 참고문헌

1. 김광혁외, 세포분자면역학, 정문각, pp. 30-34, 353-370, 1998.
2. 김태규 외, 免疫生物學, 서울, 라이프사이언스, p. 31, 40, 81, 493-520
3. 김형민, 면역과 알레르기, 신일상사, pp. 89-93, 179-180, 1998.
4. 김세종, 면역학 길라잡이, 고려의학, pp. 91, 2000.
5. 임광모, 알레르기성 질환에 대한 한의학적 접근, 동의생리병리학회지, 2002, 16(5), pp. 831-839
6. 張介賓, 景岳全書, 서울, 成輔社, p. 343, 417, 418, 1975.
7. 張機, 金匱要略, 서울, 서원당, p. 155, 1978.
8. 蔡仁植, 傷寒論譯註, 서울, 고문사, p. 387, 453, 504, 1980.
9. 辛民教, 原色臨床本草學, 서울, 南山堂, p. 166, 169, 174, 179, 223, 254, 518, 1986.
10. 金兌仲, 小建中湯加 龍骨.牡蠣가 흰쥐의 實驗的 胃潰瘍에 미치는 影響, 학위논문(석사), 慶山大學校, 2000
11. 金兌仲, The antioxidant effect, cell viability and the effect to the gene expression using cDNA microarray assay of Shogunjung-tang ga yongglo.morea, 학위논문(박사), 慶山大學校, 2003.
12. 尹漢龍, 小建中湯과 六辰丹이 白鼠의 成長發育에 미치는 影響, 학위논문(석사), 大田大學校, 2002.
13. Rasmussen H. and Goodman D.B., Relationships between calcium and cyclic nucleotides in cell activation. *Physiol Rev.* 57(3):421-509, 1977.
14. Vugman I. and do Prado M.L., The inhibitory effect of phenothiazine stains on rat and guinea-pig mast cell damage induced by antihistamines and compound 48/80, *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 279(2):173-84, 1973.
15. Bochner, B. S., and L. M. Lichtenstein. Anaphylaxis. *New England Journal of Medicine*, 324:1785-1790, 1991.
16. Grosman N. and Diamant B., Effects of adenosine-5'-triphosphate (ATP) on rat mast cells: influence on anaphylactic and compound 48/80-induced histamine release., *Agents Actions.* 5(2):08-14, 1975.
17. Park HS, Lim YS, Suh JE, Rhu NS, Cho DI, Kim JW., Sodium salicylate sensitivity in an asthmatic patient with aspirin sensitivity., *J Korean Med Sci.* 6(2):3-7, 1991.
18. Martorell Aragones A, Bone Calvo J, Garcia Ara MC, Nevot Falco S, Plaza Martin AM; Allergy to egg proteins. Food Allergy Committee of the Spanish Society of Pediatric Clinical Immunology and Allergy., *Allergol Immunopathol (Madr).* 29(2):72-95, 2001.
19. Peltola H, Vahvanen V, Aalto K., Fever, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate in monitoring recovery from septic arthritis: a preliminary study., *J Pediatr Orthop.* 4(2):170-4, 1984.
20. 김익동, 골 및 관절의 급성 화농성 감염에 있어 C-Reactive Protein (CRP)의 진단적 의의, 대한정형외과학회지 21(1): 39-46, 1986.
21. 이동철, 인공 슬관절 및 고관절 전치환술 후 ESR, CRP의 변화, 大韓膝關節學會誌 3(1):23-29, 2001.
22. 金永坤, 金永杓, 프리라디칼, 여문각, pp 534-542, 1997.
23. FurchgottRF, *Circ. Res.* 53 pp. 557-573, 1983.
24. Moncada S, Herman AG and Vanhoutte PM. *Trends, Pharmacol. Sci.* 8 pp. 365-368, 1987.
25. Furchgott R.F. and Vanhoutte PM., Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J.* 3(9):2007-18,1989.
26. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S., Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 327(6122):524-6, 1987.
27. Buchwalow IB, Podzuweit T, Bocker W, Samoilova VE, Thomas S, Wellner M, Baba HA, Robenek H, Schneidenburger J, Lerch MM., Vascular smooth muscle and nitric oxide synthase., *FASEB J.* 16(6):500-8, 2002.
28. Darblade B, Privat C, Caillaud D, Rami J, Arnal JF., Clinical and biological investigation of NO, *J Soc Biol.* 194(3-4):151-7, 2000.
29. 김완수, rHRF로 활성화된 생쥐의 B 림구와 肥満細胞에서 辛夷 抽出物の 抗알러지 작용에 관한 연구, 동의생리병리학회지, 15(6):917-926, 2001.