

取淵湯 및 治哮喘加味方이 기도점액 분비 및 기관평활근 긴장도에 미치는 영향

金潤希, 韓在敬, 金允姬

大田大學校 韓醫科大學 小兒科學教室

Effects of *Chwiyeon-tang* and *Chihyosan-gamibang* on airway mucus secretion and contractility of tracheal smooth muscle

Kim Yun Hee, Han Jae Kyung, Kim Yun Hee

Department of Pediatrics, College of Oriental Medicine, Daejeon University

Objectives : In the present study, the authors intended to investigate whether two oriental medical prescriptions named *chwiyeon-tang* and *chihyosan-gamibang* significantly affect mucin release from cultured hamster tracheal surface epithelial HTSE cells.

Methods : Confluent HTSE cells were metabolically radiolabeled with 3H-glucosamine for 24 hrs and chased for 30 min in the presence of *chwiyeon-tang* or *chihyosan-gamibang* to assess the effect of each agent on 3H-mucin release. Possible cytotoxicities of each agent were assessed by measuring lactate dehydrogenase LDH release. Also, the effects of *chwiyeon-tang* and *chihyosan-gamibang* on contractility of isolated tracheal smooth muscle were investigated.

Results : (1) *Chwiyeon-tang* significantly inhibited mucin release from cultured HTSE cells, with significant cytotoxicity ; (2) *Chihyosan-gamibang* significantly stimulated mucin release from cultured HTSE cells, with minute cytotoxicity ; (3) *Chwiyeon-tang* and *Chihyosan-gamibang* did not affect contractility of isolated tracheal smooth muscle.

Conclusions : We suggest that the effects of *Chwiyeon-tang* and *Chihyosan-gamibang* with their components should be further investigated and it is of great value to find, from oriental medical prescriptions, novel agents which might regulate mucin secretion from airway goblet cells.

Key words : tracheal smooth muscle, *Chwiyeon-tang*, *Chihyosan-gamibang*

I. 서론

호흡기 질환은 소아 연령에서 호발 하는 질환으로 기도의 병변을 초래하며¹⁾ 그중 급성비인두염, 급성인두염, 중이염, 부비동염, 기관지염, 폐렴, 기관지천식, 급성세기관지염, 경부임파선염 등을 임상에서 흔히 접할 수 있다^{2,3)}. 기도의 병변을 유발하는 인자로는 알레르기, 약물성, 심인성, 감염성, 공기오염 등의 자극⁴⁻⁶⁾이 있으며 증상은 기침, 객담, 호흡곤란, 흉통, 천명, 목쉰 소리 등으로 나타난다^{7,8)}.

사람의 호흡기에 존재하는 점액(mucus)은 섬모세포와의 협동적 작용을 통해, 인체에 불필요하거나, 유해한 물질의 제거에 있어서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며⁹⁾, 호흡기 점액의 인체 방어 기능은 주로 점액의 구성요소인 뮤신의 점성 및 탄성에 기인하고, 이러한 뮤신의 양과 질의 이상은, 기도 생리의 이상 뿐 아니라 인체의 방어 작용에 영향을 주어 더 심한 병리 현상을 유발할 수 있다. 즉 천식, 만성 기관지염, 폐기종, 기관지 확장증, 낭포성 섬유증 등의 호흡기 질환에서 관찰되는 객담 혹은 점액의 과다분비는 이러한 질환군의 예후를 악화시키는 주된 요인으로 알려져 있다. 또한 기도의 협소는 천식에서 가장 기본적인 병태생리적인 이상으로 이를 완화하기 위해서는 평활근 이완, 반응조절 및 기관지 확장이 필요하다¹⁰⁻¹⁵⁾.

한의학적으로 호흡기의 병변은 肺臟의 이상으로 초래되는데 肺는 鼻에 開竅하며 喉는 肺, 鼻간의 통로이므로 그 병변이 주로 喉, 鼻의 부위에 나타나게 된다¹⁶⁾. 호흡기 질환중 부비동염은 한의학의 鼻淵과 증상이 유사한데 鼻淵은 비강에서 濁涕가 흐르며 鼻塞, 後鼻漏, 頭痛, 咳嗽 등의 증상이 수반되는 질환이며¹⁷⁻¹⁹⁾

천식은 한의학에서 呼吸急促하며 喉中有聲響한 증상을 나타내는 哮喘證, 哮喘證의 범주에 속하는 질환⁴⁾으로 隋시대 巢의²⁰⁾ 《巢氏諸病原候總論》에 처음 기재되어 있다.

取淵湯은 《辨證奇聞》²¹⁾에 처음 기재된 처방으로 清熱解毒, 通鼻竅, 滋陰潤肺, 清膽瀉火 하는 약물들이 배합되어 頭痛과 함께 鼻漏, 咳嗽, 鼻塞 등이 일어나는 鼻淵 증상에 사용되는 처방이며 治哮喘加味方은 《晴崗醫鑑》²²⁾에 처음 기재된 처방으로 發表, 肺氣定喘, 利氣開膈, 祛痰潤肺, 祛痰鎮咳하는 약물들이 배합되어 惡寒噴嚏와 함께 鼻流清涕, 胸壓感과 呼吸困難이 일어나는 咳嗽, 喘息 등의 폐질환에 이용된다.

현재까지 한의학계에는 호흡기 질환에 관련된 다수의 실험적 연구²³⁻²⁶⁾가 보고되었으나 대개 실험적 폐손상 및 천식에서의 항알러지 효과, 호흡양상에 미치는 영향을 규명한 것으로 아직까지 한약물이 기도점액분비 및 기관 평활근 긴장도에 미치는 영향에 관한 연구는 없었다.

이에 저자는 取淵湯과 治哮喘加味が 호흡기 질환에 미치는 영향을 실험적으로 규명하기 위해 객담의 생성 및 과다분비 조절 효능 및 기관 평활근 이완 효과를 연구한바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험

1. 실험동물 및 재료

1) 동물

일차배양 기관표면 상피세포를 얻기 위해,

8-10 주령의 수컷 Golden Syrian 햄스터를 실험동물 전문 사육업체에서 공급받은 후 사용하였다.

2) 약재

取瀦湯의 구성 약물은 《辨證奇聞》²¹⁾의 기재에 따라, 治哮散加味方の 구성 약물은 《晴崗醫鑑》²²⁾에 기재된 대로 대전대학교 부속 한방병원 약제실에서 공급받아 조제·정선하였으며 각 처방의 내용과 1첩당 용량은 아래와 같다. (Table 1, 2)

Table 1. Prescription of *Chwiyeon-tang*(CYT)

Herb	Scientific name	dose(g)
當歸	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	120
玄蔘	<i>Scrophulariae Radix</i>	40
梔子炒	<i>Gadeniae Fructus</i>	12
辛夷	<i>Magnoliae Flos</i>	8
貝母	<i>Fritillariae Cirrhosae Bulbus</i>	4
柴胡	<i>Bupleuri Radix</i>	4
Total amount		188

Table 2. Prescription of *Chihyosan-gambang*(CHG)

Herb	Scientific name	dose(g)
葛根	<i>Puerariae Radix</i>	7.5
片苓	<i>Scutellariae Radix</i>	5.62
半夏	<i>Pinelliae Rhizoma</i>	5.62
陳皮	<i>Citri Pericarpium</i>	3.75
赤茯苓	<i>Poria</i>	3.75
麻黃	<i>Ephedrae Herba</i>	3.75
蘇葉	<i>Perillae Fructus</i>	3.75
杏仁	<i>Armenicae Amrum Semen</i>	3.75
桑白皮	<i>Mori Cortex</i>	3.75
前胡	<i>Peucedani Radix</i>	3.75
貝母	<i>Fritillariae Cirrhosae Bulbus</i>	3.75
桔梗	<i>Platycodi Radix</i>	3.75
枳殼	<i>Auranti Fructus</i>	3.75
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	3.75
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>	3.75
Total amount		63.75

3) 검액의 제조

각 방제 한 첩 분량에 600~800ml의 탈이온 2차 증류수를 가하고 100℃로 가온된 상태에서 3시간 동안 전탕하여, 80ml의 탱액을 수거하였다. 각 탱액을 실온 정도로 방냉한 후, 멸균 청정 후드 내에서 0.22 μ m filter를 이용, 가압 여과하여 멸균용기에 저장하였다. 최종적으로 수거된 여액의 용량은 12ml이었으며, 4℃ 냉장고에 보관하였다.

4) 시약

Pronase(Type XIV), insulin, transferrin, epidermal growth factor, hydrocortisone, sodiumselenite, testicular hyaluronidase (Type VI-S), LDH assay kit(LD-L 10), retinoic acid, gentamicin, sodium dodecyl sulfate, Sepharose CL-4B, acetylchoilne 등은 Sigma사 (St. Louis, Mo., U.S.A.)에서, penicillin-G, streptomycin, Joklik-modified Minimal Essential Medium (S-MEM), Dulbecco's Modified Eagle's Medium(DME), fetal bovine serum(FBS), Medium 199(M199)등은 GIBCO사(New York, U.S.A.)에서, [6-3H] glucosamine(39.2 Ci/mmol)은 New England nuclear사(U.S.A.)에서, type I collagen은 Regenmed사(Seoul, Korea)에서, sodium acetate 등과 기타 일반시약들은 reagent grade 이상의 것들을 구입하여 사용하였으며, 실험에 사용된 물은 탈이온 2차 증류수를 한번 더 탈이온하여 사용하였다

2. 방법

1) 햄스터 기관표면 상피세포의 분리 및 배양
햄스터의 기관표면 상피세포 분리와 배양에 적용된 실험방법은 Kim 등과 Wu 등의 방법

²⁷⁻³⁰⁾을 사용하였다. 세포들이 1~3일간 배양된 후에는 37°C incubator에서 32°C incubator로 옮겨서 배양했다. 배양액 교체는, 배양 개시 후 제 1, 3, 5, 7일에 각각 시행하였다.

2) 뮤신의 대사적 방사능 표지(radiolabeling)

Kim²⁷⁾ 등의 방법을 이용하였는데, 배양세포 중의 뮤신은, 성숙한 배양세포(24 well plate, 5x10⁵ cells/well)에, 10 μ CI/ml의 [6-3H] glucosamine (39.2 CI/mmol, New England nuclear)을 함유하는 완전배양액(insulin (5 μ g/ml), transferrin (5 μ g/ml), epidermal growth factor(12.5ng/ml), hydrocortisone (0.1 μ M), sodium selenite (0.01 μ M), fetal bovine serum (5%, V/V)(이하 FBS), retinoic acid(0.1 μ M), penicillin G (100 U/ml), streptomycin(100 μ g/ml), gentamicin(50 μ g/ml)이 첨가된 Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DME)과 Medium 199(M199)의 1:1 혼합 배양액)을 well당 200 μ l씩 가하고 32°C에서 24시간 동안 배양함으로써 방사능 표지(metabolic radiolabeling)되었다.

3) 약물 처리

24시간 동안의 대사적 방사능 표지가 완결된 후 배양액 (pretreatment sample, 이하 PT로 약칭)을 수거해 두었다. 배양세포에 well당 0.5ml의 Dulbecco's Ca⁺⁺, Mg⁺⁺ free PBS(Phosphate-Buffered Saline)를 가하고 세척하는 조작을 2회 반복함으로써 배양세포의 잔사 등을 제거한 뒤, 각 약물당 총 12ml의 최종 추출물 중 5~120 μ l의 약물을 함유하는 PBS 200 μ l를 well마다 가하고 32°C에서 30분간 배양하였다. 30분의 배양이 끝난 뒤 반응액을 수거하여, treatment sample(이하 T sample)로 정의하였다. 수거된 모든 sample들

은 원심 분리하여 부유세포 기타 잔사를 제거하고, 50 μ l의 상등액은 젓산탈수소효소 활성측정(LDH activity assay)을 위해 따로 덜어두고 나머지는 방사성 뮤신함량을 측정할 때까지 -70°C에서 냉동 저장했다²⁷⁾.

4) 뮤신 함량 측정법

Hyaluronidase에 의해 분해되지 않으며, Sepharose CL-4B column으로부터 exclude되는 고분자량의 glycoconjugate를 뮤신으로 정의하였고, Kim 등의 방법에 따라 방사성 뮤신의 함량을 측정하였다²⁷⁾.

5) 배양세포의 세포질로부터 유리된 젓산탈수소효소 활성 측정(LDH activity assay)

배양세포 중의 뮤신은, 다 자란 배양세포(24 well plate, 5 x 10⁵ cells/well)에, 10 μ CI/ml의 [6-3H] glucosamine(39.2 CI/mmol, New England nuclear)을 함유하는 완전배양액을 well당 200 μ l씩 가하고 32°C에서 24시간 동안 배양함으로써 방사능 표지하였고, 방사능 표지가 완결된 후 spent medium은 수거해 두었다. 배양세포에 well당 0.5ml의 PBS를 가하고 세척하는 조작을 2회 반복함으로써 배양세포의 잔사 등을 제거한 뒤, 각 약물 당 총 12ml의 최종 추출물 중 5~120 μ l의 약물을 함유하는 PBS 200 μ l를 well마다 가하고 32°C에서 30분간 배양하였다. 30분의 배양이 끝난 뒤 반응액(T sample)을 수거하였다. 수거된 모든 sample들은 원심 분리하여 부유세포 기타 잔사를 제거하고, 50 μ l의 상등액을 젓산탈수소효소 활성측정(LDH activity assay)에 사용했다. LDH 활성 측정은 commercial kit (Sigma, LD-L 10)을 이용하였다.

6) 적출 기관 평활근에 대한 약물의 영향

체중 250g 정도의 건강한 수컷 흰쥐(SD rat)를 이산화탄소를 이용하여 질식사시킨 후, 즉시 기관 전체를 적출하여 Tyrode 용액으로 세척하고, 주위 조직을 조심스럽게 제거하였다. 기관을 가로 방향으로 절취하여 기관 연골 6개를 포함하는 기관근 절편 표본을 제작하였다. 이렇게 얻어진 표본을 Tyrode 영양액이 들어있는 chamber(Magnus 장치)의 하단에 고정하고 상단은 isometric transducer에 연결, physiograph를 이용, 수축 정도를 측정하였다. 기관 표본에 5g의 resting tension을 가하고, 37°C, 산소 공급 하에서 약 1시간 동안 15분 간격으로 세척하면서 안정화시켰다. 이 표본에 방금 조제된 acetylcholine 용액 10^{-4} M을 투여하여 최고 수축고를 측정 한 다음, 세척하고, 15분간 안정화시켰다. 약물에 의한 기관 수축 억제효과(기관평활근 이완효과) 측정 은 Magnus 장치에 담긴 Tyrode solution 50ml 당 각 약물(방제) 추출액(최종 여액) 50~500 μ l를 투여하고, 5분간 방치한 다음 acetylcholine 용액 10^{-4} M을 투여하여, 각 약물을 투여하기 전 acetylcholine 단독투여에 의한 수축고와 비교함으로써 시행하였다. 이완 효과에 대한 positive control로는 atropine sulfate 용액 5×10^{-3} M을 사용하였다.

7) 통계처리

모든 측정 결과는 Mean \pm S.E.M.으로 환산된 후, 약물 처리군의 측정치는 대조군 측정치의 백분율로 나타냈다. 통계처리는 unpaired Student's t-test로 하였으며, $p < 0.05$ 인 경우에 통계적으로 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

III. 성 적

1. 取淵湯(CYT)이 일차배양 HTSE 세포로부터의 뮤신분비에 미치는 효과

취연탕은 최종 추출물 120 μ l / PBS 200 μ l 의 투여 농도에서 뮤신분비를 20% 가량 감소시켰다(Fig. 1).

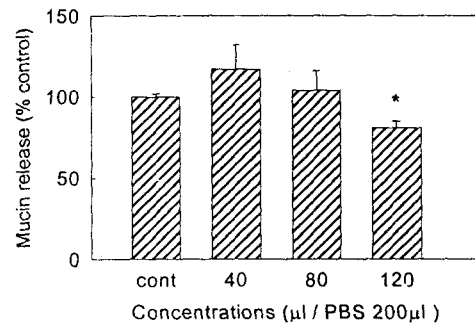


Fig. 1. Effect of CYT on mucin release from cultured HTSE cells.

Confluent HTSE cells were metabolically radiolabeled with 3 H- glucosamine for 24 hrs and chased for 30 min in the presence of varying concentrations of CYT extract and the amount of 3 H- mucins in the spent media was measured. Each bar represents a mean \pm S.E.M. from 4 culture wells.

*: significantly different from control($p < 0.05$).

2. 取淵湯(CYT)이 일차배양 HTSE 세포로부터의 LDH 분비에 미치는 영향

取淵湯은 80~120 μ l/PBS 200 μ l의 투여 농도 범위에서, 세포독성의 한 지표인 LDH 분비를 대조군의 2배~3배 가량 증가시킴으로써, 세포독성을 발현할 가능성을 제시하였다(Fig. 2).

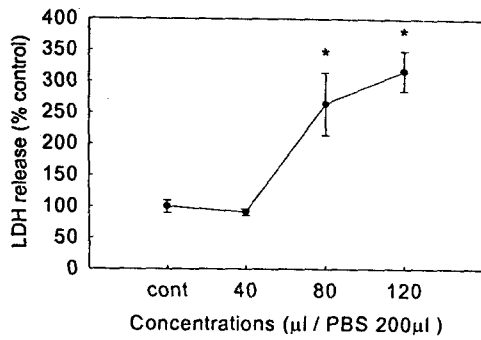


Fig. 2. Effect of CYT on LDH release from cultured HTSE cells

Confluent HTSE cells were treated with varying concentrations of CYT extract for 30 min and supernatants were collected for LDH activity assay at the end of the treatment. Each bar represents a mean±S.E.M. from 4 culture wells.

*: significantly different from control(p< 0.05).

3. 治效散加味方(CHG)이 일차배양 HTSE 세포로부터의 뮤신분비에 미치는 영향

治效散加味方은 용량 의존적으로 뮤신분비를 증가시키는 것으로 나타났는데, 최종 추출물 20μl/PBS 200μl의 투여 농도에서, 뮤신분비를 620% 가량(over the control) 증가시켰다(Fig. 3).

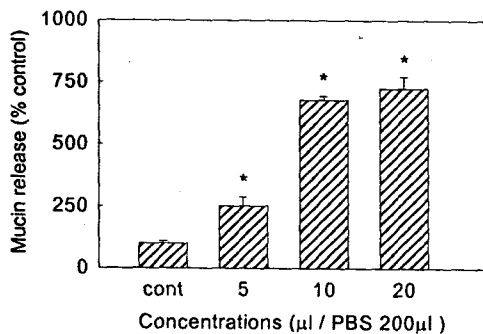


Fig. 3. Effect of CHG on mucin release from cultured HTSE cells

Confluent HTSE cells were metabolically radiolabeled with 3H-glucosamine for 24 hrs and chased for 30 min in the presence of varying concentrations of CHG extract and the amount of 3H-mucins in the spent media was measured. Each bar represents a mean±S.E.M. from 4 culture wells.

*: significantly different from control(p< 0.05).

4. 治效散加味方(CHG)이 일차배양 HTSE 세포로부터의 LDH 분비에 미치는 영향

治效散加味方은 최종 추출물 20μl/PBS 200μl의 투여 농도에서, 세포독성의 한 지표인 LDH 분비를 대조군에 비하여 2배 가량 증가시켰다(Fig. 4).

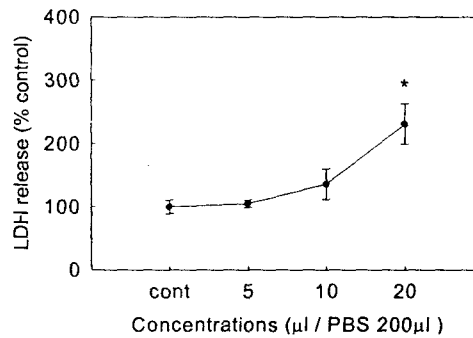


Fig. 4. Effect of CHG on LDH release from cultured HTSE cells

Confluent HTSE cells were treated with varying concentrations of CHG extract for 30 min and supernatants were collected for LDH activity assay at the end of the treatment. Each bar represents a mean±S.E.M. from 4 culture wells.

*: significantly different from control(p< 0.05).

5. 取淵湯(CYT)이 적출된 흰쥐 기관 평활근의 긴장도에 미치는 영향

取淵湯은 최종 추출물 500 μ l/Tyrode solution 50ml의 투여 농도에서, 흰쥐 적출 기관에서 1 \times 10⁻⁴M 농도의 acetylcholine으로 유발된 수축 현상에 유의성있는 영향을 주지 못하였다(Fig. 5).

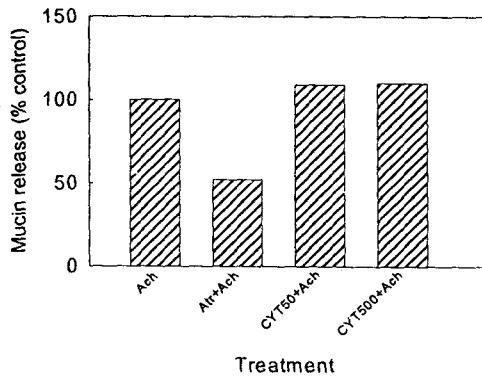


Fig. 5. Effect of CYT on contractility of isolated tracheal smooth muscle. Isolated tracheal smooth muscle of rat was prepared and effect of CYT extract on acetylcholine-induced contraction was measured as described in Materials and Methods. (Ach ; acetylcholine, Atr ; atropine sulfate)

6. 治效散加味方(CHG)이 적출된 흰쥐 기관 평활근의 긴장도에 미치는 영향

治效散加味方은 최종 추출물 500 μ l/Tyrode solution 50ml의 투여 농도에서, 흰쥐 적출 기관에서 1 \times 10⁻⁴M 농도의 acetylcholine으로 유발된 수축 현상에 유의성있는 영향을 주지 못하였다(Fig. 6).

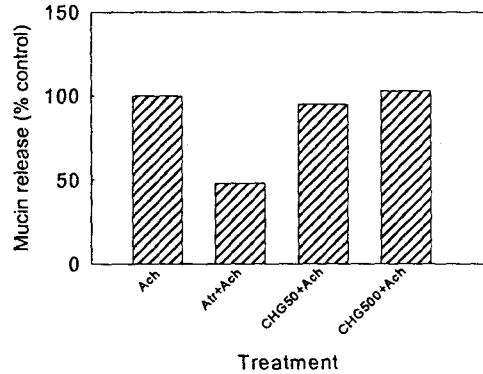


Fig. 6. Effect of CHG on contractility of isolated tracheal smooth muscle. Isolated tracheal smooth muscle of rat was prepared and effect of CHG extract on acetylcholine-induced contraction was measured as described in Materials and Methods. (Ach ; acetylcholine, Atr ; atropine sulfate)

IV. 고찰

호흡기는 사람의 내부 장기 중에서 대기와 직접 접촉하는 장기이다. 호흡 또는 흡인에 의해 각종 유해물질들이 기도를 통해 폐내로 유입되는 것을 방지하기 위해 여러 가지 방어기전이 이용되나 이의 결함이나 상호작용의 불균형에 의해 각종 호흡기 질환이 발생하게 된다. 폐의 방어기전은 부위에 따라 크게 상기도 및 하기도 부위로 나눌 수 있는데 상기도 표면은 물리적 장벽을 갖고 이들은 점액층, ciliated cell, 기저막, 점막하 조직으로 구성된 점막으로 싸여있으며 각종 항체 분비와 더불어 미생물에 대한 방어, 입자들의 제거에 관여한다. 하기도에는 점액이나 섬모가 없으며 폐포 대식세포가 일차 방어기전으로 작용하며

이 방어가 충분치 않으면 혈관투과율과 보체 농도를 높여 중성구를 동원하는 매개물질을 분비한다³¹⁾. 기도 방어기전은 면역학적 방어기전과 비면역학적 방어기전으로 구분할 수 있는데 면역학적 방어 기전은 림프계, 보체계, 면역 글로블린계로 분류할 수 있다. 비면역학적 방어 기전에는 식균청소, 여과청소, 점액성 섬모청소, 기침반사, 점막단백 등이 관여하는데 점액성 섬모청소는 어떤 입자나 병원균이 들어왔을 때 이를 점액전의 형태로 싸서 위로 올려 보내는 것이다^{5,32)}. 이처럼 점액은 병원균이 호흡점막에 부착되는 것을 방지하고, 여러 독성물질을 불활성화 시켜 해로운 물질로부터 기도를 보호하는 역할을 한다. 또, 흡입공기의 습도를 유지하며, 흡입된 화학물질이나 가스등을 점액의 단백질과 결합, 섬모 작용으로 제거하는 역할을 하지만 과분비로 인해 병리현상을 초래하기도 한다. 건강인에서는 하루 10~20ml의 점액분비가 정상 분비량인데, 100ml 이상의 점액분비가 일어날 때 병리현상이 나타난다³³⁾. 비염, 부비동염, 중이염, 알레르기비염, 만성 기관지염 등의 호흡기 질환에서 점액의 과분비가 흔히 나타나며, 코막힘과 호흡곤란을 야기하고, 호흡한 공기 중의 해로운 물질을 코점막에 부착시킴으로써 기침을 일으킨다. 점액과 분비를 조절하는 고식적인 방법은 점액자체의 생성량을 줄이는 방법과 점액수송능력을 향상시키는 방법, 점액의 성상을 변화시켜 기침에 의해 분비되는 점액을 잘 배출시키는 방법들인데 점액자체의 분비량을 줄이는 방법이 가장 효과적이고 임상에서 널리 쓰이는 방법이다¹⁰⁾.

방어기전에 이상이 생기면 호흡기계 질환이 발생하게 되는데, 이중 부비동염은 부비동의 점막에 염증성 변화가 나타나는 질환이며 부비동 내에 생성된 점액이 배액 되지 않고 축

적됨으로 해서 발생하는데 임상에서 흔히 나타나는 질환으로 현재 증가 추세에 있다. 바이러스감염이나 알레르기성 비염이 선행한 다음 이차적인 세균 감염이 속발하여 발생하는 것으로 알려져 있으며 급성일 경우 코막힘, 비루, 발열을 특징으로 하고 만성으로 이행될 경우 化膿性 鼻漏, 기침의 3대 주요 증상과 안와주위부종, 두통, 안면통, 인두통, 악취호흡, 천식음 등의 증상을 보인다^{3,10,34)}.

기관지천식은 유병률이 5~10%에 달하는 매우 흔한 질환으로 만성적이고도 재발이 많은 질환이며 사망을 초래¹⁰⁾하기도 한다. 천식은 기도의 만성염증성 질환으로 가역성의 기도폐쇄가 있고 기도반응성이 항진된 상태이며 호흡곤란, 기침, 천명이 반복적으로 발생한다. 병리학적으로 특징적인 allergen 또는 비특이적인 자극에 의하여 기관지점막부종, 점액분비 증가 및 기관지 평활근의 수축·경련 등이 초래되고 반복적으로 광범한 기관지 협착의 발작적인 변화가 일어나 특이적인 증상을 나타내는 호흡기 질환이다^{4,11,12)}.

한의학에서 부비동염에 해당되는 질환으로 鼻淵을 들 수 있는데 鼻腔에서 濁涕가 흐르며 鼻塞, 後鼻漏, 頭痛, 咳嗽 등의 증상이 수반되는 질환이며 歷代醫家들은 新病과 久病으로 나누어 분류하였는데 久病이 만성 부비동염에 해당되며 腦漏, 腦瀉, 腦崩, 蓄膿症, 控腦砂 등의 異名이 있고 鼻塞, 喉鼻漏, 鼻漏, 頭痛, 咳嗽 등의 증상이 수반된다³⁵⁾.

기관지천식에 해당되는 질환으로는 哮喘을 들 수 있는데, 哮는 喉中에서 소리가 나는 것을 말하며, 喘은 숨이 促迫하여 呼吸이 困難한 것을 말하는데^{3,36,37)} 《丹溪心法》에서 哮喘이라는 병명이 최초로 언급되었고 病因을 “專主於痰” 이라고 하였으며 《東醫寶鑑》³⁸⁾에는 發生病理에 근거하여 風寒喘, 痰喘, 氣

喘, 火喘, 水喘, 久喘, 胃虛喘, 陰虛喘의 8가지로 분류하고 있다.

取淵湯은 《辨證奇聞, 鼻淵門》²¹⁾에 처음 기재된 처방으로 처방을 구성하고 있는 약물들의 個別效能^{39,40)}을 살펴보면 辛夷는 祛風寒, 通鼻竅, 治鼻淵, 鼻塞不通, 鼻流濁涕, 當歸는 潤燥滑腸, 補血和血, 柴胡는 和解退熱, 梔子炒는 清熱, 瀉火, 涼血, 玄蔘은 滋陰清熱, 解毒, 貝母는 潤肺化痰, 清熱한다. 이상의 약효를 종합해보면 取淵湯은 清熱解毒, 通鼻竅, 滋陰潤肺, 清膽瀉火 하는 약물들이 배합되어 頭痛과 함께 鼻漏, 咳嗽, 鼻塞 등이 일어나는 鼻淵 증상에 사용할 수 있다.

治哮喘은 《晴崗醫鑑》²²⁾에 기재된 처방으로 解表二陳湯의 변방이다. 治效散은 解表二陳湯에서 橘皮대신 陳皮를 쓰고 枳殼을 가한 처방이고 治哮喘加味方은 治哮喘에 葛根을 加하고 紫菀을 去한 처방으로, 解表祛痰하여 임상에서 咳嗽, 喘息등의 질환에 응용할 수 있는 처방이다. 처방을 구성하고 있는 약물의 個別效能^{39,40)}을 살펴보면 葛根은 升陽解肌, 退熱, 桔梗은 祛痰涎, 開膈滯氣, 赤茯苓은 泄利濕熱, 潤肺, 半夏는 除濕化痰, 溫化寒痰, 陳皮는 導滯消痰, 定嘔止咳, 宣統五臟, 蘇葉은 解表散寒, 行氣寬中, 利肺下氣, 麻黃은 發表汗出, 祛邪熱氣, 止咳逆上氣, 枳殼은 能破氣, 行痰喘止, 貝母는 潤肺化痰, 清熱, 杏仁은 祛痰止咳, 平喘, 桑白皮는 瀉肺平喘, 下氣行水, 甘草는 益氣, 解毒, 潤肺祛痰, 生薑은 祛寒發表, 宣肺氣利解鬱, 前胡는 清肺熱, 消痰下氣한다. 이상의 약효를 종합하여 보면 治效散加味方은 發表, 肺氣定喘, 利氣開膈, 祛痰潤肺, 祛痰鎮咳하는 약물들이 배합되어 惡寒噴嚏와 함께 鼻流涕, 胸壓感과 呼吸困難이 일어나는 咳嗽, 喘息등의 폐질환에 응용할 수 있음을 알 수

있다.

이에 저자는 取淵湯과 治哮喘加味가 호흡기 질환에 미치는 영향을 실험적으로 규명하기 위해 처방약물이 뮤신분비 정도와 흰쥐 적출 기관평활근의 수축 및 이완에 미치는 영향도를 측정하였다.

본 연구에서, 取淵湯은 최종 추출물 120 μ l/PBS 200 μ l의 투여농도에서, 뮤신분비를 20% 가량 감소시켰다(Fig. 1). 이러한 결과는, 取淵湯이 in vitro에서 호흡기 상피세포에서의 뮤신의 분비를 감소시킴으로써, 임상 적용시 과다한 비강 분비물의 생성 혹은 분비를 감소시킬 가능성을 시사하는 것이다. 取淵湯이 직접적으로 호흡기 배상세포 등에 적용될 때, 그 생물학적 활성과 무관하게 세포독성을 유발할 가능성을 검증해 보기 위하여 세포막 손상의 한 지표인 LDH 활성 측정을 시행하였다. 세포막이 손상되면 세포는 그 완전성과 정상기능을 상실한다. 그러므로 세포막 손상 시 분비되는 LDH의 활성 측정을 세포독성 유발 여부 측정의 한 방법으로 채택할 수 있다^{41,42)}. 실험 결과에 기술하였듯이, 取淵湯은 투여농도 80~120 μ l에서 세포독성의 한 지표인 LDH 분비를 대조군의 2배 ~3배 가량 증가시킴으로써 세포독성을 발현하는 것으로 나타났다(Fig. 2). 그러나 取淵湯의 약물 구성으로 보아, 이 방제가 전적으로 호흡기 배상세포에 대한 직접적인 작용을 경유할 가능성은 낮을 것으로 사료되며, 인체 혹은 실험동물의 타 기관계에 대한 작용을 통한 간접적인 호흡기계 작용 발현, 혹은 항염증 작용을 통한 호흡기계 염증 호전 등의 기전을 경유할 가능성을 추정해 볼 수 있을 것이다.

治哮喘加味方은 용량 의존적으로 뮤신분비를 증가시키는 것으로 나타났는데, 최종 추출물 20 μ l/PBS 200 μ l의 투여 농도에서, 뮤신분

비를 620% 가량 증가시켰다(Fig. 3).

治哮喘加味方は 葛根, 桔梗, 枳殼, 貝母, 杏仁 등 排膿消腫 및 鎮咳去痰 효능을 발현할 가능성이 있는 약물을 함유하고 있어서, 유의성있는 뮤신분비 증가현상이 발현된 것으로 추측할 수 있다. 그러나 자세한 기전의 규명을 위해서는 처방 자체 혹은 처방구성 단미약물을 대상으로 한 부가적 연구가 반드시 이루어져야 할 것으로 판단된다.

治哮喘加味方に 의한 뮤신분비 증가는 세포막 손상에 의한 세포 내용물의 외부 유출 결과일 가능성도 있는데 실험결과에서 서술하였듯이, 治哮喘加味方は 최종 추출물 20 μ l/PBS 200 μ l의 투여 농도에서, 세포독성의 한 지표인 LDH 분비를 대조군에 비해 2배 가량 증가시켰다(Fig. 4). 이것은 治哮喘加味方이 배양된 기도 상피세포에 대해 미약하나마 세포막 손상을 일으킬 가능성을 시사하는 결과라 해석할 수 있을 것이다. 그러나 같은 농도에서 뮤신분비의 증가정도는 600% 이상에 해당하는 것으로 보아, 뮤신분비의 증가가 전적으로 약물에 의한 비특이적인 세포막 손상의 결과로 인한 누출에 기인한 것은 아닐 것으로 추정되며, 다양한 세포독성 측정 방법론을 적용, 추가적인 독성 연구가 필요할 것으로 사료된다.

기관은 동적인 구조물로 주위의 환경자극에 따라 크기를 조절하는데 기도의 평활근층이 수축되면 기도의 협소가 증폭될 수 있으며, 기도내 분비물 양의 증가도 기저 기도내강의 면적을 감소시키고 평활근의 수축효과를 증폭한다¹⁰⁾. 천식의 병태생리적 이상인 기도의 협소는 기도저항을 높게 되는데, 이를 완화하고 평활근 이완, 반응조절 및 기관지 확장을 유도하기 위해 Bronchodilators가 사용되나 임상에서는 다양한 제한점이 있는 것으로 알려져

있다⁴³⁾.

본 연구에서는 取淵湯 및 治哮喘加味方이 적출된 흰쥐 기관 평활근의 수축도에 미치는 영향을 검증함으로써, 천식 등의 기관 평활근 수축 상태에서의 두 방제에 의한 기관 평활근 이완 효능을 검증하고자 하였다. 실험결과에서 볼 수 있듯이, 取淵湯 및 治哮喘加味 모두, 최종 추출물 50~500 μ l/Tyrode solution 50 ml의 투여 농도에서, 흰쥐 적출 기관에서 1×10^{-4} M 농도의 acetylcholine으로 유발된 수축 현상에 유의성있는 영향을 주지 못하였다(Fig. 5, 6).

이 결과는 두 방제가 기관 평활근의 긴장도에는 영향을 주지 못함, 즉 직접적인 기관 혹은 기관지 확장효과를 발현하지 못함으로써 항천식 효능은 나타내지 않는 것으로 잠정적인 결론을 내릴 수 있으나, 확정적인 항천식 효과의 검증을 위해서는 향후 연구시, 두 방제가 ovalbumin 또는 *Ascaris* 유래 항원으로 유발된 천식 모델 흰쥐의 기도저항 및 점액의 생성에 미치는 영향 등을 규명하는 과정에서 각 방제의 항천식 활성의 검증 과정이 수반되어야 할 것으로 사료된다.

상기의 연구결과를 종합하여 보면, 비록 제한적이기는 하나 取淵湯은 뮤신분비 감소 효능이 있어 천식이나 만성 기관지염, 낭포성 섬유증 같은 대표적인 폐 질환에서 이정표가 되는 점액의 과다분비를 조절 할 수 있으며 治哮喘加味方は 뮤신분비 증가의 효능이 있어 기도의 병원균 방어능력 및 점액섬모 수송 능력을 증진시킬 수 있어 호흡기 질환의 치료제로 응용 될 수 있다고 생각된다. 또한 후속 연구를 통하여 기도 객담분비 조절약물의 개발 가능성을 제시 할 수 있을 것으로 생각된다.

V. 결 론

取淵湯과 治哮喘加味方의 객담생성 및 뮤신분비 조절 효능 및 기관 평활근 이완 효과를 연구한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 取淵湯은 호흡기 배상세포에서의 뮤신분비를 감소시켰으며, 세포독성을 발현할 가능성을 보였다.
2. 治哮喘加味方은 호흡기 배상세포에서의 뮤신분비를 증가시켰으며, 세포독성을 발현할 가능성을 보였다.
3. 取淵湯은 흰쥐 적출 기관 평활근의 수축도에는 유의성있는 영향을 주지 못하였다.
4. 治哮喘加味方은 흰쥐 적출 기관 평활근의 수축도에는 유의성있는 영향을 주지 못하였다.

상기의 연구결과들은, 처방약물 자체의 in vivo 상태에서의 약리작용에 대한 후속연구 및 각 처방의 구성 단미약물들과 뮤신분비 간의 상관성에 관한 추가적 연구의 필요성을 제시하고 있으며, 비록 제한적이기는 하나, 治哮喘加味方의 뮤신분비 증가의 효능 및 取淵湯의 뮤신분비 감소 효능은 호흡기 질환의 치료에 응용될 수 있을 것으로 사료된다.

참고문헌

1. Acute respiratory infections in under-five. 15million deaths a year editorial Lancet. 1985;2:699-701.
2. 丁奎萬. 東醫小兒科學. 서울:행림출판. 1990:363.
3. 홍창의. 소아과학. 서울:대한교과서주식회사. 1997:480-517.
4. 전국한 의과대학폐계내과학교실편저. 동의폐계내과학. 서울:도서출판한문화사. 2002:162-202.
5. Roberston DG, Kerigan AT and Hargreave FE. Late asthmatic responses induced by ragweed pollen allergen. Allergy Clin Immunol.1974;54:244-257.
6. Roitt I, Brostoff J and Male D. Immunology, 2nd edition. Gower medical Publishing. 1989:1911-1920.
7. step to internal medicine. 서울:정담. 2002:19-24.
8. 의학교육연수원저. 임상진단학. 서울:서울대학교출판부. 1990:129-132.
9. Newhouse, M.T. and Biennenstock, J. Respiratory tract defense mechanism, In, textbook of pulmonary disease (Baum, G.L. and Wolinsky, E.(eds). 3rd ed.. Little Brown and Company. 1983:1-53
10. 대한천식 및 알레르기학회. 천식과 알레르기 질환. 서울:군자출판사. 2002:237-265.
11. 한용철. 임상호흡기학. 서울:일조각. 1998:208, 215.
12. 박성학. 기관지천식-진단. 결핵 및 호흡기 질환회. 1995;42(5):635-645.
13. 김유영. 기관지 천식의 최신 치료전략. 결핵 및 호흡기질환회. 1996;43(1):1-12
14. Frigas, E., Loegering, D.A., Solley, G.O., Farrow, G.M. and Gleich, G.J.

- Elevated levels of the eosinophil granule major basic protein in the sputum of patients with bronchial asthma. *Mayo Clin. Proc.* 1981;56:345-353.
15. Gleich, G.J. The eosinophil and bronchial asthma. *Current understanding. J. Allergy Clin. Immunol.* 1990;85:422-436.
 16. 김완희. 한의학원론. 서울:성보사. 1982:316-317.
 17. 노석선. 안이비인후과학. 서울:일증사. 1999:73-79.
 18. 박은정. 小兒鼻淵에 관한 文獻的 考察. 대한한방소아과학회지. 1989;3:23-36.
 19. 北京中醫學院. 中醫臨床大系. 北京:人民衛生出版社. 1982:42-57.
 20. 巢元方. 巢氏諸病原候總論. 臺中:昭人出版社. 1969;13(3).
 21. 陳士錄. 辨證奇聞. 서울:의성당. 1989:220-222.
 22. 金永勳. 晴崗醫鑑. 서울:성보사. 1992:130-131.
 23. 신원규. 治哮喘 및 治哮喘加味方이 항알레르기 및 실험적 폐손상에 미치는 영향. 경희대학교. 1997.
 24. 김민수. 解表二陳湯이 알레르기 천식 백서의 호흡양상과 기관조직에 미치는 영향. 동의대학교. 2001.
 25. 조영민. 小青龍湯이 알레르기 천식 백서의 호흡양상과 기관조직에 미치는 영향. 경희대학교. 1999.
 26. 김진주. 麥門冬湯과 定喘化痰降氣湯이 알레르기 천식 모델 흰쥐의 BALF내 면역세포 및 혈청 IgE에 미치는 영향. 경희대학교. 2001.
 27. Kim, K.C. Possible requirement of collagen gel substratum for production of mucinlike glycoproteins by primary rabbit tracheal epithelial cells in culture. *In Vitro.* 1985;(21):617-621.
 28. Kim, K.C., Brody, J.S. Gel contraction causes mucin release in primary hamster tracheal epithelial cells growing on a collagen gel. *J. Cell. Biol.* 1987;105,158a,
 29. Wu, R. and Smith, D. Continuous multiplication of rabbit tracheal epithelial cells in a defined, hormone-supplemented medium. *In Vitro* 1982;(18):800-812.
 30. Wu, R., Nolan, E. and Turner, C. Expression of tracheal differentiated function in serum-free hormone-supplemented medium. *J. Cell Physiol.* 1985;125, 167-181.
 31. 김중근. 만성 경과를 밟는 호흡기 질환에 대한 이해와 대책- 만성 호흡기질환에 대한 면역학적 접근, 서울대학교 의과대학 소아과학교실. 심포지움:6-13.
 32. 이동근. 기도면역학. 중앙대학교 의과대학 소아과학교실. 1987;189-191.
 32. 강임주. 진해 및 거담제. 파티마병원. 1991; 201-202
 34. 전국의과대학교수편. CURRENT 오늘의 진단 및 치료. 서울:한우리 1999:256-257.
 35. 이해자, 박은정, 진공용. 소아 축농증의 한방 치료효과에 대한 단순촬영 및 CT를 이용한 임상적 연구. 대한한방소아과학회지. 1999;13(2):187-224.
 36. 정규만. 알레르기와 한방. 서울:제일로.

- 1990:15-26, 59-61, 89, 97, 101.
37. 안세영역. 동의임상내과학. 서울:법인문화사. 1999:663-700.
 38. 허준. 東醫寶鑑. 서울:麗江出版社. 1994:1749-1753.
 39. 전국한외과대학 본초학교수 공편. 본초학. 서울:영림사. 1991:121, 133, 134, 136, 192, 302, 347, 463, 458, 460, 463, 478, 481, 483, 484, 458, 540.
 40. 申佶求. 신씨본초학. 서울:수문사. 1998:61,80,121,148,211,221,242,228,253,357,462, 463,456,465,649,722,728,731.
 41. Freshny Measurement of viability and cytotoxicity. In, Culture of animal cells. Willey-Liss. Inc. 1994:288.
 42. Yu, X.-Y., Schofield, B.H., Croxton, T., Takahashi, N., Gabrielson, E.W. and Spannhake, E.W. Physiologic modulation of bronchial epithelial cell barrier function by polycationic exposure. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.1994;11:188-198.
 43. mosby international.ltd. crash course. 서울:한우리. 2002:103-104.