

소풍산물추출물이 DNCB로 유발된 접촉성피부염에 미치는 영향

박숙자 · 이상곤¹ · 백정한² · 변성희 · 김상찬*

대구한의대학교 한의과대학 방제학교실, 1:외관과, 2:소아과

Effect of Sopung-san on Contact Hypersensitivity induced by Repeat Elicitation of DNCB

Sook Jahr Park, Sang Gon Lee¹, Jung Han Baek², Sung Hui Byun, Sang Chan Kim*

*Department of prescription, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University,
1:Ophthalmology and Otorhinolaryngology and Dermatology, 2:Pediatrics*

Sopung-san(SPS; prescription No. D027), a herbal medicine prescribed by oriental hospital of Daegu Hanny University, has been used as cure for pruritus and psoriasis. To evaluate anti-inflammatory effect of Sopung-san, we treated Sopung-san extract in animal model system induced contact hypersensitivity. Contact hypersensitivity, a local inflammatory response of the skin, was induced by 1% DNCB on the right ear of BALB/c mouse. Sopung-san was prepared as water extract and administrated everyday for 2 weeks per oral. A right ear of mouse was potently swelled by 1% of DNCB treatment, but a mouse ear thickness was significantly reduced by Sopung-san after 2 weeks treatment. Sopung-san reduced IgG in serum obtained from blood of 1% DNCB-treated mouse. IgE in serum was not changed by DNCB and/or Sopung-san treatment. IL-1 β and IL-6 from ear tissue were significantly increased by DNCB, but were not reduced by Sopung-san. From these results, anti-inflammatory effect of Sopung-san, especially reduction of ear swelling, might be partly due to reduction of IgG in serum.

Key words : Sopung-san, Contact hypersensitivity, DNCB

서 론

접촉성 피부염이란 외부 물질과의 접촉에 의하여 발생하는 피부염을 말하는 것으로 간주되고 있다¹⁾. 알레르기성 접촉성피부염은 개체가 이미 하나의 항원에 감작된 이후 다시 동일한 항원에 접촉되었을 때 접촉된 부위에 발적, 구진, 소수포, 소양 등의 염증반응을 일으키는 제IV형 지연형 과민반응(delayed type hypersensitivity)에 속하는 면역질환이다^{1,2)}.

한의학에서 접촉으로 인하여 발생하는 피부질환은, 漆毒에 의해 발생하는 漆瘡, 蟑螂의 분비물이나 狐狸의 배설물에 접촉하여 발생하는 狐尿刺, 鉛粉으로 화장을 많이 하여 발생하는 粉花瘡, 藥毒이 피부에 누적되어 발생하는 膏藥風, 새로 윗질한 馬桶을 사용하여 유독한 철에 접촉되고 여기에 또 습사가 겹하여 발생하는 馬桶癬등으로 모두 외부의 유독물질의 접촉으로 발생하

* 교신저자 : 김상찬, 대구시 수성구 상동 165, 대구한의대학교 한의과대학

· E-mail : sckim@dhu.ac.kr, · Tel : 053-770-2247

· 접수 : 2006/01/10 · 수정 : 2006/05/24 · 채택 : 2006/06/14

며, 그 원인물질에 따라서 명칭이 붙여졌으며, 이들의 병인, 병기 및 증상의 유사성으로 인하여, 이들이 모두 접촉성의 범주에 속하는 것으로 알려져 있다²⁾.

한의학에서 접촉성 피부염에 대한 연구로는, 김³⁾이 접촉성 피부염에 대한 한방적 고찰을, 전 등⁴⁾이 접촉성 피부염에 대한 문헌적 고찰과, 접촉성 피부염에 대한 외치법의 문헌적 고찰을, 김 등⁵⁾이 热多寒少湯, 김 등⁶⁾과 권 등⁷⁾이 連翹敗毒散加味方, 조 등⁸⁾이 凉膈散火湯, 신 등⁹⁾이 生地黃, 권 등¹⁰⁾이 桔子, 김 등¹¹⁾이 苦蔴, 黃連, 김 등²⁾이 凉血四物湯에 대한 연구결과를 보고한 바가 있다.

본 연구에서는 소풍산의 피부염에 대한 효능을 평가하기 위하여 수행하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물의 사육

실험동물은 male BALB/c mouse(오리엔트, 한국)를 사용하

였으며, 기제(olive oil + acetone)만을 처치하여 접촉성 피부염(귀부종)을 유도하지 않고, saline을 2주간 투여한 normal군, DNBC로 귀부종을 유도하고 saline을 2주간 투여한 control군, DNBC로 귀부종을 유도하고 소풍산(Sopung-san; SPS)을 0.5g/kg으로 2주간 투여한 실험군 (T1), 1.5g/kg으로 2주간 투여한 실험군 (T2), 2.5g/kg을 투여한 실험군 (T3)으로 나누어 각 군당 5마리씩 총 25마리를 사용하였다. 실험동물은 5마리씩 분리하여 polycarbonate cage에 수용하고, 온도 20~25°C 및 습도 30~35%로 조절된 항온항습 및 공기청정 시스템(동물사육시스템, 한국)에서 사육하였으며, 명암주기는 12/12시간으로 조절하였다. 사료(한란, 한국) 및 음용수는 자유롭게 섭취할 수 있도록 공급하였다.

2. 시료의 제조 및 처리

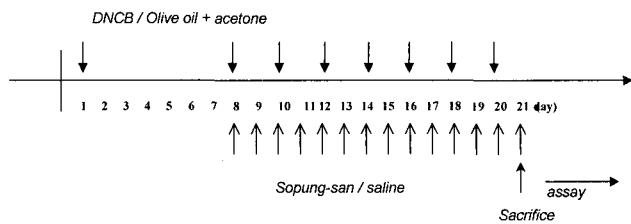
대원약사(대구)에서 구입한 소풍산 (대구한의대학교 원내처방 처치코드 D027) 20첩 분량의 약재 1360g를 물 4L에 넣고 3시간 전탕한 후 추출물을 거어즈로 1차 여과하고 3000×g에서 3분간 원심분리하고, 상층액만을 취하여 0.2μm filter (Nalgene, New York, USA)로 여과하였다. 이 여과액을 rotary evaporator (EYELA, Tokyo, Japan)로 동결건조하고 사용 때까지 -20°C에서 보관하였다. 최종 소풍산추출물의 무게는 184.69g으로 수율은 13.58%였다. 원내처방 date-base의 소풍산 구성은 Table 1과 같다.

Table 1. Prescription of Sopung-san used in this study.

藥材名	生藥名	用量 (Gram)
浮萍草	<i>Spirodela Herba</i>	12.0
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	4.0
苦蔴	<i>Sophorae Radix</i>	4.0
當歸	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	4.0
麻子仁	<i>Cannabis Fructus</i>	4.0
木通	<i>Akebiae Caulis</i>	4.0
防風	<i>Ledebouriellae Radix</i>	4.0
生地黃	<i>Rehmanniae Radix</i>	4.0
石膏	<i>Gypsum Fibrosum</i>	4.0
蟬退	<i>Cicadae Periostracum</i>	4.0
連翹	<i>Forsythiae Fructus</i>	4.0
牛蒡子	<i>Arctii Fructus</i>	4.0
蒼朮	<i>Alraetiolodis Rhizoma</i>	4.0
荊芥	<i>Schizonepetae Herba</i>	4.0
胡麻子	<i>Sesami Semen Nigrum</i>	4.0
總量		68.0

3. 접촉성 피부염의 유도

접촉성 피부염을 유발하기 위해 acetone과 olive oil을 4:1로 섞어 만든 기제에 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (DNBC)를 녹여서 만든 1% DNBC 용액을 사용하였다. 실험시작 1주일 전에 20 μl의 1% DNBC 용액을 마우스의 오른쪽 귀안에 도포하여 sensitization한 후에 1주일에 3번씩 20 μl의 1% DNBC 용액을 2주 동안 반복적으로 도포하여 접촉성 피부염을 유발하였다. 귀두께는 Micrometer (Mitutoyo, Kawasaki, Japan)를 이용하여 측정하였다(Scheme. 1).



Scheme. 1. Experimental Design.

4. 혈액의 채취

Heparinized capillary tube(Superior, Germany)를 이용하여 mouse의 눈외자를 찔려 채혈한 다음, 1.5 mL tube에 넣어 8,000rpm으로 10분간 원심분리하였다. 상등액은 실험 전까지 -0°C에 보관하였다.

5. 실험동물의 희생 및 부종유발 귀의 채취

부종이 유발된 마우스의 오른쪽 귀를 잘라 무게를 측정하고 귀 무게의 30배에 해당되는 량의 PBS-T (PBS + 0.1% Tween20)를 첨가하여 homogenizer (IKA®-Werke, Germany)로 조직을 마쇄한 후, 12,000×g에서 10분간 원심분리하여 상등액을 얻었다. Cytokine 측정을 위한 상등액은 사용 전까지 -70°C에 보관하였다.

6. Immunoglobulin 측정

Microtiter plate (96-well)에 미리 준비한 혈액의 상등액 sample을 dilution buffer (0.1% BSA in PBSN)로 희석한 후 37°C에서 3시간 이상 반응시킨 후, 3차례 세척하였다. IgG, IgE의 antibody를 처리하여 37°C에서 2시간 배양한 후, 기질인 pNPP(p-nitrophenyl-phosphate)를 첨가하여 배양하여 spectrophotometer (GENious plus, Tecan, Austria)로 405nm에서 측정하고, 492nm의 background를 감하였다.

7. Cytokine의 측정

IL-1β와 IL-6는 시판되는 ELISA kit (Pierce Endogen, Rockford, IL, USA)를 구입하여 사용자 방법에 준하여 측정하였다.

8. 통계처리

결과 통계처리는 평균±표준편차로 나타내었으며, 평균치간의 유의성은 Student's T-test를 이용한 후 p값이 0.05미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결과

1. 소풍산이 귀 부종에 미치는 영향

DNCB에 반복적으로 노출된 control군은 14일에 normal군과 비교하여 유의한 귀부종을 유발하였다. 소풍산을 투여한 실험군 T2, T3에서는 귀부종의 유의한 감소를 유도하였다. 이러한 결과는 소풍산 추출물이 염증성 부종을 억제할 수 있음을 시사한다.

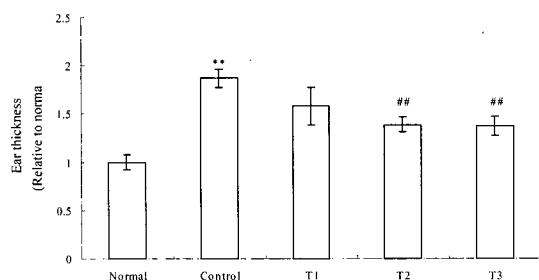


Fig. 1. The Effect of Sopung-san extract on ear swelling induced by repeat elicitation of DNCB. Mice were sensitised on the inside of right ear by epicutaneous application of 20 μ l of 1% DNCB solution 7 days before first elicitation, and then the mice were repeatedly treated with DNCB from day 0 at 2 days interval (3 times/week). T1, T2 and T3 were administrated 0.5, 1.5, 2.5 g/kg (p.o.) of SPS, respectively. The ear thickness was measured at 14 days before first elicitation. Data were presented as the mean \pm S.D. ($n = 5$ for each group) **: $P < 0.01$ compared with normal, ##: $P < 0.01$ compared with control.

2. 소풍산이 혈청 IgE의 농도에 미치는 영향

혈청중의 IgE의 함량을 ELISA로 측정하였다. Control군은 DNCB에 의해 IgE의 농도가 유의성있게 증가하지 않았으며, 소풍산 추출물도 유의한 변화를 유도하지 못하였다.

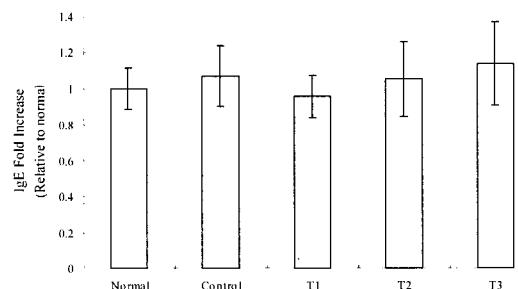


Fig. 2. The effects of Sopung-san on immunoglobulin E levels in serum. Mice were sensitised on the inside of right ear by epicutaneous application of 20 μ l of 1% DNCB solution 7 days before first elicitation, and then the mice were repeatedly treated with DNCB from day 0 at 2 days interval (3 times/week). T1, T2 and T3 were administrated 0.5, 1.5, 2.5 g/kg (p.o.) of SPS, respectively. The IgE level was measured at 14 days before first elicitation. Data were presented as the mean \pm S.D. ($n = 5$ for each group)

3. 소풍산이 혈청 IgG의 농도에 미치는 영향

혈청중 IgG의 함량을 ELISA로 측정하였다. DNCB를 처리한 control군에서는 normal군에 비교하여 유의성있는 증가를 나타내었으며, 소풍산을 처리한 실험군 T1, T2, T3에서는 유의성 있게 농도가 감소하였다.

4. 소풍산이 IL-1 β 의 농도에 미치는 영향

조직중의 IL-1 β 의 함량을 ELISA로 측정하였다. DNCB를 처리한 control군에서는 normal군에 비교하여 유의성있는 증가를 나타내었으나, 소풍산을 처리한 실험군 T1, T2, T3에서는 유의성 있는 변화를 나타내지 못하였다.

5. 소풍산이 IL-6의 농도에 미치는 영향

조직중의 IL-6의 함량을 ELISA로 측정하였다. DNCB를 처리한

리한 control군에서는 normal군에 비교하여 유의성있는 증가를 나타내었으나, 소풍산을 처리한 실험군 T1, T2, T3에서는 유의성 있는 변화를 나타내지 못하였다.

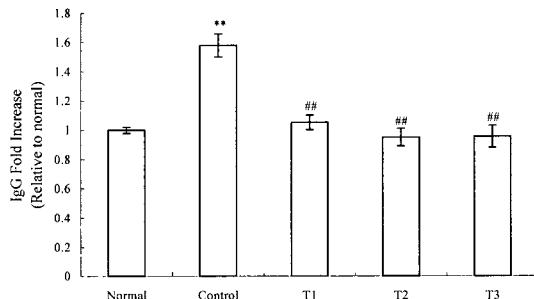


Fig. 3. The effects of Sopung-san on immunoglobulin G levels in serum. Mice were sensitised on the inside right ear by epicutaneous application of 20 μ l of 1% DNCB solution 7 days before first elicitation, and then the mice were repeatedly treated with DNCB from day 0 at 2 days interval (3 times/week). T1, T2 and T3 were administrated 0.5, 1.5, 2.5 g/kg (p.o.) of SPS, respectively. The IgG level was measured at 14 days before first elicitation. Data were presented as the mean \pm S.D. ($n = 5$ for each group) **: $P < 0.01$ compared with normal, ##: $P < 0.01$ compared with control.

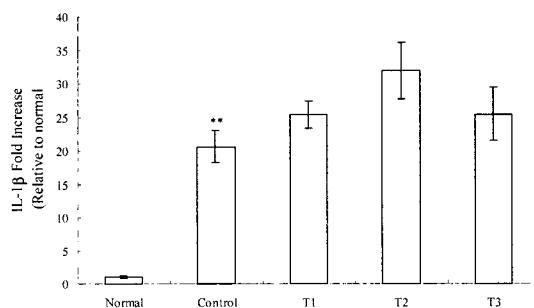


Fig. 4. The effects of Sopung-san on interleukine-1 β levels in tissue. Mice were sensitised on the inside right ear by epicutaneous application of 20 μ l of 1% DNCB solution 7 days before first elicitation, and then the mice were repeatedly treated with DNCB from day 0 at 2 days interval (3 times/week). T1, T2 and T3 were administrated 0.5, 1.5, 2.5 g/kg (p.o.) of SPS, respectively. The IL-1 β level was measured at 14 days before first elicitation. Data were presented as the mean \pm S.D. ($n = 5$ for each group) **: $P < 0.01$ compared with normal.

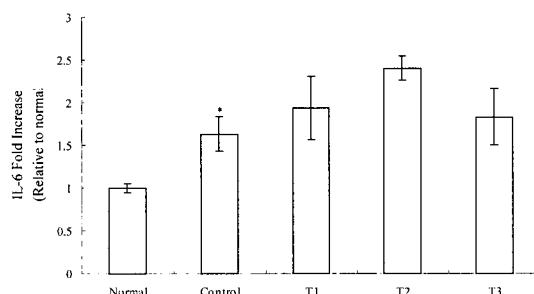


Fig. 5. The effects of Sopung-san on interleukine-6 levels in tissue. Mice were sensitised on the inside right ear by epicutaneous application of 20 μ l of 1% DNCB solution 7 days before first elicitation, and then the mice were repeatedly treated with DNCB from day 0 at 2 days interval (3 times/week). T1, T2 and T3 were administrated 0.5, 1.5, 2.5 g/kg (p.o.) of SPS, respectively. The IL-6 level was measured at 14 days before first elicitation. Data were presented as the mean \pm S.D. ($n = 5$ for each group) *: $P < 0.05$ compared with normal.

고 찰

Allergy성 접촉 피부염은 항원에 감작된 사람에게 재차 allergen이 피부에 침투하면 접촉된 부위에 습진성 피부질환이 발생하는 것이다. 원인이 되는 항원은 나켈, 크롬 같은 단순한 원소도 있지만 대개는 유기화합물로 이러한 물질들은 보통 hapten이라 불려진다. 피부로 침투한 항원은 랑제르한스 세포에 의하여 Helper T cell로 전달되어 감작된 후 항원의 재침투시 T세포가 이를 인지하여 IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IFN- γ , TNF- α , GM-CSF 등 여러 cytokine이 분비되고 염증반응이 유발되어 피부염이 발생한다¹⁻¹².

DNCB (1-chloro-2,4-dinitrobenzene)는 벤젠고리를 가진 화합물로 지연형 피부과민 반응을 유발하는 접촉 감작물질로 allergy성 접촉피부염 유발에 사용된다^{11,13}. DNCB를 acetone이나 alcohol과 같은 기제(carrier solution)에 녹여 피부에 바르면, DNCB는 국소적 면역반응을 유발하고, Langerhans cell의 수와 기능에 대하여 강력한 조절작용을 가진다¹³⁻¹⁵. 피부에 접촉한 후 수분 뒤 DNCB는 피부에 스며들어 hapten을 형성하고, epidermal Langrhan's cells은 DNCB hapten을 CD4-positive T cells에 제시하여 면역반응이 활성화된다^{16,17}. 이런 까닭에 DNCB는 dendritic cell의 면역조절제로 치료가능성이 제기되기도 하였으며¹³, 또한 피부의 viral infection에 대한 치료, 원형탈모증(alpecia areata)과 같은 자가면역질환의 치료, 사마귀의 치료 등에 응용되기도 하였다¹³⁻¹⁵.

접촉성 피부염은 접촉된 부위에 발적, 구진, 소수포, 소양 등의 염증반응을 일으키는 제IV형 지연형 과민반응(delayed type hypersensitivity)에 속하는 면역질환으로¹, 한의학에서는 “由于稟性不耐 脨理不密 辛烈之毒侵襲肌腠邪毒與氣血相搏而發病”¹⁸ 이라 하여稟性이 잘 참지 못하고, 脨理가 치밀하지 못하여 辛烈한 毒이 피부에 침입하여 氣血과 相搏되어 발생하는 것으로 보고 있으며, 漆瘡, 狐尿刺, 粉花瘡, 膾藥風, 馬桶癬등이 접촉성 피부염의 범주에 해당하는 것으로 인식되고 있다².

病因을 살펴보면, 脨理가 不密한 신체상태 혹은 기질적인 소인이 있는 内因과 유독한 물질의 접촉이라는 外因의 결합을 통해 발생하며, 痘機의인 측면에서는 辛烈有毒한 邪氣에 접촉하여 榮衛氣血이 울체되고, 火熱로 傷津耗血하여 발생한다고 볼 수 있다. 임상증상과 痘病에 따라 風熱, 濕熱, 热毒, 血燥로 변증하며, 치료에 있어서는 급성기의 경우는 淸熱, 解毒, 祛風, 利濕, 養血의 치법이 사용되며, 만성기에는 祛風, 養血의 치법이 사용된다^{4,11,19}.

본 연구에 사용된 소풍산은 대구한의대학교 원내처방 D027의 방으로 浮萍草, 12g, 甘草, 苦蔴, 當歸, 麻子仁, 木通, 防風, 生地黃, 石膏, 蟬退, 連翹, 牛蒡子, 蒼朮, 荊芥, 胡麻子 각 4g으로 구성되어 白屑風, 面游風, 乾癬, 皮膚癢症을 치료하는데 사용되고 있다.

동일한 구성약물을 가지는 것은 아니지만, 소풍산에 대한 연구로는, 박 등²⁰이 BALB/c mouse의 아토피 피부염 model에서 소풍산이 histamine, IgE, lymphokine을 억제함을 보고하였으며, 윤 등²¹이 소풍산과 가미소풍산에는 진통작용, 해열작용이 있음을 보고하였고, 민 등²²이 소풍산가감방과 외치방의 병용은 NC/Nga 아토피 생쥐에 있어서 Th 2 cell의 활성을 억제함을 보

고하였으며, 이 등²³이 소풍산가미는 IFN- γ 를 감소시킴을 보고하였고, 서 등²⁴이 소풍산에는 항산화작용, histamine으로 유발된 가려움증에 대한 억제작용이 있음을 보고하였다.

본 연구에서는 소풍산의 피부염에 대한 효능을 평가하기 위하여, DNCB로 BALB/c mouse에 접촉성피부염을 유발하여 귀부종의 두께 및 immunoglobulin, interleukine의 함량을 평가하였다.

일반적으로 일러지성 접촉성피부염은 원인물질에 따라 특정부위에서 피부발적, 발진, 흉터, 종창, 丘疹, 미란, 작열감, 통증, 소양감, 습진상변화 등의 병증을 나타내는 것으로 알려져 있다²⁵.

본 연구에서도 DNCB로 접촉성 피부염을 유발한 control군은, 기제만을 도포한 normal군에 비교하여 유의성 있는 귀부종을 유발하였고, 소풍산을 투여한 실험군 T2, T3에서는 귀부종의 유의한 감소를 유도하였다. 이러한 결과는 보중익기탕을 이용한 Nakata 등의 연구²⁶와도 일치하는 결과이며, 이는 소풍산이 염증성 부종의 개선에 관여할 수 있음을 시사하고 있다.

IgE반응은 체내의 항원침입부위 즉, 접막표면이나, 국소립포 절에서 일어나는 국소적 반응이며, 염증반응의 심화에 중요한 역할을 한다. Plasma cell에서 분비된 IgE는, FcεR I이라는 고친화성 표면수용체를 매개로 mast cell(비만세포)에 강하게 결합한다. 항원이 IgE에 결합하면 이들 수용체들이 교차결합(cross-links)을 하게 되고, 이는 mast cell의 granule로부터 화학적 매개 물질들의 분비를 유발하게 되어 제1형 과민반응(type I hypersensitivity reaction)의 발생에 이르게 된다. 또 basophil(호염구) 및 활성화된 eosinophil(호산구)에서도 FcεR I이 발현되는데, IgE는 여기에도 결합하여 제1형 과민반응을 일으키는데 관여할 수 있다²⁷.

본 실험에서의 혈청중 IgE의 함량은 control군이 normal군에 비교하여 유의성 있는 증가를 나타내지 않았으며, 소풍산 추출물도 유의한 변화를 유도하지 못하였다. 그러나 이전의 Farraj 등²⁸과 Albers 등²⁹의 연구에서는 BALB/c mice의 귀에 DNCB를 처치한 경우 IgE가 증가함을 보고한 바 있으므로, 염증유발기간 또는 용량 등에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

일반적으로 병원체들이 상피장벽을 통과하여 국소감염을 일으키면 숙주는 자신의 방어체계를 병원체가 성장하는 부위로 이동시킨다. 이들 중의 한 기전은 mast cell에 의해 이루어진다. mast cell은 국소혈관들의 투과성을 급속히 높이는 작용을 하는 histamine을 포함하는 혼합된 화학매개물질들이 있는 독특한 세포질과립들을 갖는 큰 세포이다. Mast cell의 FcεR I, FcγRIII receptor는 IgE와 IgG에 각각 결합하여 지질 염증매개 물질(lipid inflammatory mediator) 및 granulue를 분비하게 된다²⁷.

IgG는 serum에서 가장 풍부한 Immunoglobulin으로 잘 알려져 있으며, IgG는 eosinophil의 FcγR II에 부착하여 eosinophil의 degranulation을 유발하기도 한다³⁰⁻³².

본 실험에서의 혈청 중 IgG의 함량은 control군이 normal군에 비교하여 유의성 있게 IgG의 수준을 증가시켰으며, 소풍산을 처치한 실험군 T1, T2, T3에서는 control군에 비교하여 유의성 있는 감소를 나타내었다.

IL-1β는 monocyte, macrophage, B-cell, dendritic cell, endothelial cell, neutrophil과 hepatocyte에서 분비되며, TNFα,

IL-2, IL-6와 함께 proinflammatory cytokine으로서 여러 면역학적 작용들과 연관되어 있다. 특히 IL-1 β 는 T-cell의 activation, B-cell의 maturation, NK cell의 activity를 활성화한다³³⁾. 또한 IL-6와 함께 macrophages의 포식작용을 활성화시키고, microorganism을 살멸하며, T-cell의 activation, B-cell의 maturation, NK cell의 activity를 활성화한다^{33,34)}. 또한 IL-6는, B-cell이 plasma cell로 분화되는 마지막 단계를 활성화시키고, antibody의 분비를 촉진하는 것으로, IL-6의 level은 염증병소에서 항상 증가하는 것으로 보고되고 있다^{33).}

본 연구에서 DNCB만을 처치한 control군에서는 normal군에 비교하여 유의한 cytokine의 증가를 보였으나, 실험군에서는 모두 유의한 변화를 나타내지 못하였다.

결 론

소풍산이 DNCB로 유도된 접촉성 피부염의 귀부종, immunoglobulin, cytokine에 미치는 영향을 연구한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

소풍산을 처치한 실험군 (T2, T3)은 DNCB를 처치한 control군에 비교하여 유의성 있는 귀부종의 감소를 유도하였다. 소풍산을 처치한 실험군은 control군에 비교하여 IgE의 감소를 유도하지 못하였다. 소풍산을 처치한 실험군 (T1, T2, T3)은 DNCB를 처치한 control군에 비교하여 유의한 IgG의 감소를 유도하였다. 소풍산을 처치한 실험군은 DNCB에 의해 증가된 IL-1 β , IL-6의 감소를 유도하지 못하였다.

감사의 글

본 연구는 보건복지부 한방바이오피전연구지원에 의하여 수행되었으며, 이에 감사드립니다(B050035-AM0815-05N1-00020B).

참고문헌

1. 대한피부과학회. 피부과학. 서울. 여문각. pp 166-174, 201, 2001.
2. 김창환, 김경준. 양혈사물탕가미방이 Allergy성 접촉 피부염에 미치는 영향. 한방안이비인후피부과학회지. 18(1):13-26, 2005.
3. 김윤범. 접촉성 피부염에 대한 한방적 고찰. 대한외관과학회지. 5(1):113-120, 1992.
4. 전재홍, 김현아, 강윤호. 접촉성 피부염에 관한 문헌적 고찰. 대한외관과학회지. 10(1):263-283, 1997.
5. 김민식, 박성식. Allergy성 접촉 피부염이 유발된 백서의 손상피부에 热多寒少湯 전탕액이 미치는 영향. 사상체질학회지. 14(3):97-113, 2002.
6. 김호연, 김동환. 連翹敗毒散加味方이 알러지성 접촉 피부염에 미치는 영향 2- 알러지성 접촉 피부염 유발로 손상된 생쥐 상피세포 완화를 중심으로. 세명대학교 논문집. 13(3):67-81, 2001.
7. 권오성, 김진택, 박인식, 안상현, 이해풍, 김호현, 강윤호. 連翹敗毒散加味方이 알러지성 접촉 피부염에 미치는 영향. 동국대학교한의학연구소논문집. 8(1):77-91, 1999.
8. 조세양, 박성식. 原膈散火湯이 Allergy성 접촉 피부염에 미치는 영향. 사상체질학회지. 13(3):89-101, 2001.
9. 신광식, 손정숙, 김동은, 전원준, 정승현, 신길조, 이원철. 生地黃 추출물이 DNCB로 유도된 생쥐의 Allergy성 접촉피부염에 미치는 영향. 방제학회지. 8(1):257-280, 2000.
10. 권종훈, 신길조, 이원철. 檀子 추출물이 DNCB로 유도된 생쥐의 Allergy성 접촉 피부염에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 20(2):105-119, 1999.
11. 김찬중, 김윤범, 구영희, 남혜정. Allergy성 접촉피부염에 대한 고삼, 황련의 Iontophoresis 치료 효과. 한방안이비인후피부과학회지. 18(1):199-220, 2005.
12. 정규만. 알레르기와 한방. 서울. 제일로. pp 90-92, 1990.
13. Stricker, R.B., Elswood, B.F., Abrams, D.I. Dendritic cells and dinitrochlorobenzene (DNCB): a new treatment approach to AIDS. Immunol Lett. 29(3):191-196, 1991.
14. Hanau, D., Fabre, M., Schmitt, D.A., Lepoittevin, J.P., Stampf, J.L., Grosshans, E., Benezra, C., Cazenave, J.P. ATPase and morphologic changes in Langerhans cells induced by epicutaneous application of a sensitizing dose of DNFB. J Invest Dermatol. 92(5):689-694, 1989.
15. Hill, S., Edwards, A.J., Kimber, I., Knight, S.C. Systemic migration of dendritic cells during contact sensitization. Immunology. 71(2):277-281, 1990.
16. Gawkrodger, D.J., Haftek, M., Botham, P.A., Carr, M.M., Spencer, M.J., Ross, J.A., Hunter, J.A., Thivolet, J. The hapten in contact hypersensitivity to dinitrochlorobenzene: immunoelectron microscopic and immunofluorescent studies. Dermatologica. 178(3):126-130, 1989.
17. Bang, D., Nakagawa, S., Oka, D., Takei, Y., Jinno, Y., Ueki, H. The distribution of 2,4-dinitrophenyl groups on Thy-1 positive cells in the epidermis of mouse following skin painting with 2,4-dinitrochlorobenzene. J Dermatol. 15(1):27-31, 1988.
18. 周珉. 過敏性疾病的中醫治療. 上海. 上海中醫藥大學出版社. pp 250-255, 1995.
19. 顧伯康. 實用中醫外科學. 北京. 上海科學技術出版社. 465-467, 1985.
20. 박성남, 정혁상, 이진용. 소풍산이 BALB/c mouse를 이용한 Atopy 피부염 Model에 미치는 영향. 경희의학. 20(2):129-141, 2004.
21. 윤수영, 채병윤. 소풍산과 가미소풍산의 효능에 대한 실험적 연구. 경희의학. 5(2):129-141, 1989.
22. 민영규, 최정화, 김종한, 박수연. 소풍산가미방과 외침방 병용이 NC/Nga 아토피 생쥐에 미치는 영향. 한방안이비인후피부과학회지. 18(1):116-134, 2005.
23. 이준성, 서형식, 노석선. 消風散加味의 抗알레르기 효과에 관한 실험적 연구. 대한외관과학회지. 14(2):9-20, 2001.
24. 서형식, 노석선. 소풍산의 Allergy 억제 효능에 관한 연구. 대

- 한외관과학회지. 13(1):22-29, 2000.
25. 강석영. 알레르기질환의 진단과 치료. 서울. 일조각. pp 253-254, 1993.
26. Nakada, T., Watanabe, K., Matsumoto, T., Santa, K., Triizuka, K., Hanawa, T. Effect of orally administered Hachu-ekki-to, a Japanese herbal medicine, on contact hypersensitivity caused by repeated application of antigen. *Int Immunopharmacol.* 2(7):901-911, 2002.
27. Charles A Janeway, Paul Travers, Mark Walport, Mark Shlomchik. *Immuobiology*. Gerald. New York. pp 473, 481, 2001.
28. Farraj, A.K., Harkema, J.R., Kaminski, N.E. Allergic rhinitis induced by intranasal sensitization and challenge with trimellitic anhydride but not with dinitrochlorobenzene or oxazolone in A/J mice. *Toxicol Sci.* 79(2):315-325, 2004.
29. Albers, R., Bol, M., Bleumink, R., Willems, A.A., Pieters, R.H. Effects of supplementation with vitamins A, C, and E, selenium, and zinc on immune function in a murine sensitization model. *Nutrition.* 19(11-12):940-946, 2003.
30. G.J. Gleich, H. Kita. Bronchial asthma: Lessons from murine models. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94:2101-2102, 1997.
31. ROB, C. AALBERSE. Specific IgE and IgG Responses in Atopic versus Nonatopic Subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 162:S124-127, 2000.
32. Miyajima, I., Dombrowicz, D., Martin, T.R., Ravetch, J.V., Kinet, J.P., Galli, S.J. Systemic anaphylaxis in the mouse can be mediated largely through IgG1 and Fc gammaRIII. Assessment of the cardiopulmonary changes, mast cell degranulation, and death associated with active or IgE- or IgG1-dependent passive anaphylaxis. *J Clin Invest.* 99(5):901-914, 1997.
33. Delgado, A.V., McManus, A.T., Chambers, J.P. Production of tumor necrosis factor-alpha, interleukin 1-beta, interleukin 2, and interleukin 6 by rat leukocyte subpopulations after exposure to substance P. *Neuropeptides.* 37(6):355-361, 2003.
34. Lee, Y.S., Han, O.K., Park, C.W., Yang, C.H., Jeon, T.W., Yoo, W.K., Kim, S.H., Kim, H.J. Pro-inflammatory cytokine gene expression and nitric oxide regulation of aqueous extracted Astragalus radix in RAW 264.7 macrophage cells. *J Ethnopharmacol.* 100(3):289-294, 2005.