

## 內消和中湯加味方이 아토피피부염 환자의 혈중 Cytokine 분비에 미치는 영향

유한정, 이진용, 김덕곤

경희대학교 한의과대학 소아과학교실

### Effects of *NaesowhajungtangGamibang* on Serum Cytokines of patients with Atopic Dermatitis

You Han Jung, Lee Jin Yong, Kim Deog Gon

Department of Pediatrics, College of Oriental Medicine, Kyunghee University

**Objective:** Based on the Th1/Th2 imbalance hypothesis, we aimed to evaluate the effects of *NaesowhajungtangGamibang* on serum interferon- $\gamma$ , interleukin-4, interleukin-5 of 19 patients with atopic dermatitis.

**Materials & Methods:** The subjects are consisted of 19 patients with atopic dermatitis, and had been treated with *NaesowhajungtangGamibang* decoction for 45 days. Serum IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5 level were checked before and 45 days after treatments.

**Results:** The serum IFN- $\gamma$ , IL-5 level in patients with atopic dermatitis were slightly decreased compared with normal control group, but had no statistical significance. The serum IL-4 level in patients with atopic dermatitis was slightly increased compared with normal control group, but had no statistical significance. After treatment with *NaesowhajungtangGamibang* for 45 days, serum IFN- $\gamma$ , IL-5 level were increased, but had no statistical significance. After treatment with *NaesowhajungtangGamibang* for 45 days, serum IL-4 level were decreased, but had no statistical significance.

**Conclusion:** This study shows that *NaesowhajungtangGamibang* decoction has effects were not correspond with Th1/Th2 imbalance hypothesis. Therefore study for other mechanism of *NaesowhajungtangGamibang* on atopic dermatitis is required.

**Key words:** *NaesowhajungtangGamibang*, Atopic Dermatitis, Th1/Th2 imbalance, IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5

접 수 : 2006년 3월 23일, 채택일자: 2006년 4월 22일  
교신저자 : 유한정, 서울시 동대문구 회기동 1번지 경희의료원 한방병원 한방소아과  
(Tel. 02-958-9172, E-mail: jocia@hanmail.net)

## I. 緒 論

아토피는 '이상한' 혹은 '부적절한'이라는 의미로 음식물 혹은 흡입성 물질에 대한 알레르기 반응이 유전적으로 발생하는 경우를 일컫는 용어로 아토피 피부염, 천식, 알레르기 비염, 알레르기 결막염 등이 포함된다<sup>1)</sup>.

아토피 피부염은 대부분 유아기나 소아때 발생하여 호전과 악화를 반복하는 비교적 흔한 만성 염증성 피부질환이다<sup>2)</sup>.

아토피 피부염의 진단은 질환에 특이한 소견이 없으므로 주로 병력, 가족력, 피부소견 등에 의하여 임상적으로 이루어지게 된다. 아토피 피부염의 원인은 정확히 알려져 있지 않으나 유전이나 정신적 인자, 환경 등의 내적, 외적 요인이 작용할 수 있다<sup>1)</sup>.

최근 들어서 아토피 피부염은 전세계적으로 증가 추세를 보이며, 미국 소아의 아토피 피부염의 유병률은 17.2%, 유럽의 소아에서는 15.6%, 일본의 5~6세 소아의 유병률은 24%이다<sup>2)</sup>. 2000년도 대한 소아알레르기 및 호흡기학회에서 시행한 설문조사에 의하면 우리나라 초등학생의 유병률은 24.9%, 중학생은 12.8%였다.<sup>3)</sup>

아토피 피부염을 비롯한 알레르기 염증 반응이 발생하고 진행되는 과정에서 비만세포, 호산구, 호중구 같은 염증세포와 이들 세포에서 분비되는 여러 종류의 화학매개체, 점막세포, T 세포에서 분비되는 cytokine과 chemokine 등이 관여한다<sup>4)</sup>. 최근 아토피 피부염을 비롯한 알레르기 염증 반응을 설명하는데 있어 Th1/Th2 불균형 가설이 주목을 받고 있다. Th1/Th2 불균형 가설이란 맨 처음 천식의 병태생리를 설명하기 위하여 도입되었다. 1986년 Mossmann 등은 생쥐의 T 세포에서 분비되는 사이토카인이 Th1, Th2 두가지 종류로 나뉘

게 된다는 사실을 밝혀낸 뒤<sup>5)</sup>, 1989년 알레르기 질환이 Th1/Th2 사이토카인 분비의 불균형에서 발생한다는 가설을 제안하였다<sup>6)</sup>. 이 Th1/Th2 불균형 가설은 이후 알레르기 질환에 있어 염증에 대한 핵심이론으로 자리잡게 되었고 이후 아토피 피부염, 천식 등의 알레르기 질환에 있어서 염증에 대한 연구 및 치료 약물의 연구에 있어서 중요한 요소가 되었다.

한의학에서는 奶癬, 胎癬, 胎斂瘡, 濕疹, 濕瘡, 四彎風, 淫瘡 등으로 표현되며 隨代『諸病源候論·小兒雜病諸候·癬候』중 소아의面部에 癬皮가 甲錯되고 건조하게 되는 것을 乳癬이라 하였고<sup>7)</sup>, 吳<sup>8)</sup>는 奶癬을 胎斂瘡이라 하여 乾斂과 濕斂로 나누어 설명하였다.

고<sup>9)</sup>는 奶癬을 영아습진에 귀속시켰고, 기전을 “先天不足 稟賦不耐 脾失健運 濕熱內生 復感風濕熱邪 蘊積肌膚而成”이라 하여, 영유아의脾胃氣虛한體質的素因으로 인한 음식물과의 연관성 및 내적인 원인인脾胃의運化機能의失調가 아토피 피부염의 중요한 원인을 말하고 있다. 임상적으로도 아토피피부염 환아가 嘔逆, 消化不良 등의 소화기 증상을 호소하는 경우가 많으며 소아과 임상에서 아토피 피부염 치료시脾胃를 고려하여 치료하는 경우가 많다.

內消和中湯은 內消散과 大和中飲을 合方하고 蒼朮, 藿香, 木香, 甘草, 生薑 등을 加味한 方劑이다. 內消和中湯은 食滯難化, 痞滿, 脹悶, 不食 등을 치료한다<sup>10)</sup>. 소아과 임상에서 이런 효능을 가지고 있는 內消和中湯에 淸熱, 燥濕 등의 效能을 가지고 있는 地膚子, 紫草, 地榆, 桑枝, 黃芩, 黃柏과 補血, 潤燥의 효능을 가지고 있는 當歸, 鹿角膠 등을 加味하여 소아 아토피피부염 치료에 사용하고 있다. 이런 內消和中湯加味方의 아토피 피부염 치료효과에 대하여 조 등<sup>11)</sup>의 보고에 의하

면 아토피 피부염 환아를 대상으로 內消和中湯加味方을 투여한 결과 SCORAD score의 유의한 감소가 있어 아토피피부염 치료에 효과가 있었다는 보고가 있었다.

이에 저자는 임상에서 소아 아토피 피부염 환아의 치료에 사용되는 內消和中湯加味方이 치료효과를 나타내는 기전을 알아보기 위하여 Th1/Th2 불균형 가설을 기본으로 하여 아토피 피부염 환아에서 內消和中湯加味方의 투여 전후로 말초 혈액의 IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5의 변화를 관찰한 결과 유의성 있는 결과를 얻었기에 이에 보고하고자 한다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

2005년 3월 1일부터 2005년 9월 30일까지 경희대학교 한의과대학부속 한방소아과를 방문한 환아들중 Haniffin 과 Rajka의 아토피 피부염의 진단기준<sup>12)</sup>에 적합하여 아토피 피부염이라고 진단한 환아중 과거 2개월간 양방치료 병력이 있는 자, 최근 2개월 이내에 전신적 부신피질 호르몬 치료를 받은 자, 내원 3일 전에 항히스타민제를 복용한자나 부신피질 호르몬제를 국소 도포한자, 최근 4주 이내에 한방치료를 받은 자를 제외한 19명을 대상으로 하였다. 모든 연구대상 환아의 보호자에게는 미리 본 임상 연구의 취지를 충분히 설명하고 보호자가 동의하는 환아를 대상으로 하였다.

정상 대조군은 알레르기 질환의 현병력, 과거력, 가족력이 없으며 기타 다른 질환이 없는 정상아 10명을 대상으로 하였다.

### 2. 약재

환아군에 대하여 內消和中湯加味方 전탕액을 1회 1포씩 1일 2회 식후 1시간에 투여하였으며 탕약 1포의 용량은 90ml로 하고 45일간 투여하였다. 內消和中湯加味方 전탕액은 경희대학교 한의과대학부속 한방병원 약제과에서 조제되어 전탕된 것을 사용하였다. 처방내용 및 1첩당 분량은 Table 1 과 같다.

### 3. 방법

#### 1) 혈청내 IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5의 측정

환아군과 대조군에서 內消和中湯加味方 전탕액을 투여전 채취한 말초혈액에서 IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5를 측정하고, 투여 45일후 환아군에서 다시 IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5를 측정하였다. 환아에게서 채취한 말초혈액에서 혈청을 분리하여 -20℃에 보관한 후 cytokine 측정에 이용하였다. ELISA를 이용한 Quantikine Human cytokine kit(R&D systems, USA)로 각각의 혈청내 cytokine 농도를 측정하였다. Cytokine 측정방법은 strip의 각 well에 assay diluent 500 $\mu$ l를 첨가하고, standard와 검체를 각각 200 $\mu$ l씩 첨가한 다음 실온에서 3시간동안 반응시키고 4회 세척하였다. 세척후 IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5 conjugate를 각각 200 $\mu$ l씩 첨가하고 실온에서 2시간동안 반응시킨 다음 4회 세척을 실시하였다. Substrate 50 $\mu$ l첨가 후, 실온에서 1시간 동안 반응시키고 amplifier 50 $\mu$ l 첨가 후 실온에서 30분간 반응이 일어나도록 하였다. 반응이 끝난 후 50 $\mu$ l의 정지용액을 첨가하여 반응을 정지시킨 후 EIA reader(Molecular device, USA)로 460/650nm에서 흡광도를 측정하고 standard curve를 이용하여 농도를 계산하였다.

Table 1. Contents of *NaesowhajungtangGamibang*

Herbal name	Drug name	amount(g)
山楂(炒)	Crataegi Fructus	20
地膚子	Kochiae Fructus	20
紫草	Lithospermi Radix	12
地榆	Sangusorbae Radix	12
枳實	Poncirus Fructus	9
蘿菘子	Raphani Semen	6
當歸	Angelicae Gigantis Radix	6
鹿角膠	Cervi Cornus Colla	6
桑枝	Mori Ramulus	6
麥芽(炒)	Hordei Fructus Germinatus	6
藿香	Agastachis Herba	4
半夏	Pinelliae Tuber	4
白茯苓	Poria cocos(SCHW.) Wolf.	4
神麩(炒)	Massa Medicata Fermentata	4
厚朴	Magnoliae Cortex	4
陳皮	Aurantii Nobilis Pericarpium	4
澤瀉	Alismatis Rhizoma	4
蒼朮	Atractylodes Rhizome	4
香附子	Cyperi Rhizoma	4
砂仁	Amomi Fructus	4
川芎	Cnidii Rhizoma	4
黃芩	Scutellariae Radix	4
黃柏	Phellodendri Cortex	4
三棱	Sparganii Rhizoma	2
蓬朮	Zedoariae Rhizoma	2
甘草	Glycyrrhizae Radix	2
木香	Aucklandiae Radix	2
麻黃	Ephedrae Herba	2
Total amount		20

2) 통계처리 방법

환아군을 대상으로 內消和中湯加味方 전탕액 투여 전과 투여 후의 변화를 각 cytokine 항목 별로 paired sample t-test로 검정하였다. 대조군과 內消和中湯加味方 전탕액 투여군과의 비교는 각 cytokine 항목별로 Independent

sample t-test를 사용하여 검정하였다. 각 결과는 평균±표준편차로 표시하였고 SPSS 11.0<sup>®</sup> 프로그램을 이용하여 검정하였으며, 각각의 경우 P값이 0.05 미만일 때를 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

### Ⅲ. 결 과

#### 1. 연구대상의 일반적 특성

대조군은 총 10명으로 성별 분포는 남아 2명, 여아 8명으로 여아가 더 많았고 평균 연령은 9.2±1.69세였다. 환자군은 총 19명으로 성별 분포는 남아 9명, 여아 10명으로 남녀비율은 큰 차이가 없었고 평균 연령은 7.58±2.97세였다. 대조군과 환자군의 연령분포는 유의한 차이가 없었다(Table 2).

#### 2. 아토피 피부염 환자군과 대조군의 혈청내 Cytokine의 비교

혈청내 IFN- $\gamma$ 치는 환자군 13.04±0.98(pg/ml), 대조군 13.20±1.02(pg/ml)로 아토피 피부염 환자군이 대조군에 비하여 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 혈청내 IL-4치는 아토피 피부염 환자군이 0.23±0.32(pg/ml), 대조군이 0.15±0.74(pg/ml)로 아토피 피부염 환자군이 정상 대조군에 비하여 높게 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 혈청내 IL-5치는 환자군 5.82±0.78(pg/ml), 대조군 6.02±1.22(pg/ml)로 아토피 피부염 환자군이 정상대조군에 비하여 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다(table 3, Fig. 1).

Table 2. General characteristics of Study Subjects

	Patient Group(n=19)	Control Group(n=10)
Gender(male:female)	9:10	2:8
Age*	7.58±2.97	9.2±1.69

\* Age : mean±standard deviation

Table 3. Comparison between control group and patient group

	Patient group(n=19)	Control(n=10)	P-value**
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	13.04±0.98*	13.20±1.02	ns***
IL-4(pg/ml)	0.23±0.32	0.15±0.74	ns
IL-5(pg/ml)	5.82±0.78	6.02±1.22	ns

\* IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5 : mean±standard deviation

\*\* Statistical significance test done by independent sample t-test.

\*\*\* ns : non-significant

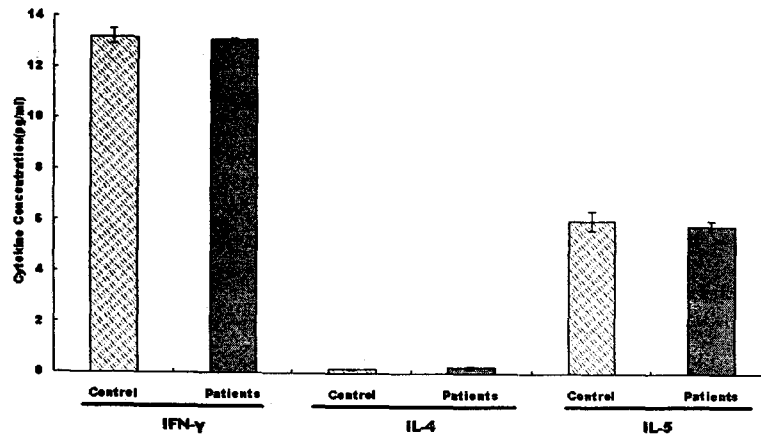


Fig. 1. Comparison between control group and patient group

### 3. 혈청 IFN-γ에 미치는 영향

대상 환자 19명의 IFN-γ는 內消和中湯加味方을 투여하기 전에는  $13.04 \pm 0.98$  (pg/ml)에

서 內消和中湯加味方 투여 45일후에는  $14.27 \pm 5.58$  (pg/ml)으로 증가하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다 (Table 4, Fig. 2).

Table 4. Effect of *NaesowhajungtangGamibang* on IFN-γ concentration in patients

	Before treatment	After treatment	P-value**
IFN-γ (pg/ml)	$13.04 \pm 0.98^*$	$14.27 \pm 5.58$	ns***

\* IFN-γ : mean ± standard deviation

\*\* Statistical significance test done by paired sample t-test

\*\*\* ns : non-significant

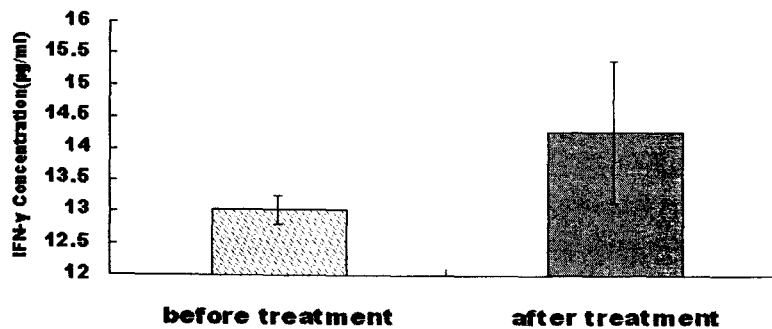


Fig. 2. Effect of *NaesowhajungtangGamibang* on IFN-γ concentration in patients

4. 혈청 IL-4에 미치는 영향

대상 환자 19명의 IL-4는 內消和中湯加味方을 투여하기 전에는  $0.23 \pm 0.32$ (pg/ml)에서 內消和中湯加味方 투여 45일후에는  $0.21 \pm 0.33$ (pg/ml)으로 감소하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 5, Fig. 3).

5. 혈청 IL-5에 미치는 영향

대상 환자 19명의 IL-5는 內消和中湯加味方을 투여하기 전에는  $5.82 \pm 0.78$ (pg/ml)에서 內消和中湯加味方 투여 45일후에는  $7.63 \pm 6.61$ (pg/ml)으로 증가하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 6, Fig. 4).

Table 5. Effect of *NaesowhajungtangGamibang* on IL-4 concentration in patients

	Before treatment	After treatment	P-value**
IL-4(pg/ml)	$0.23 \pm 0.32$	$0.21 \pm 0.33$	ns***

\* IL-4 : mean±standard deviation  
 \*\* Statistical significance test done by paired sample t-test  
 \*\*\* ns : non-significant

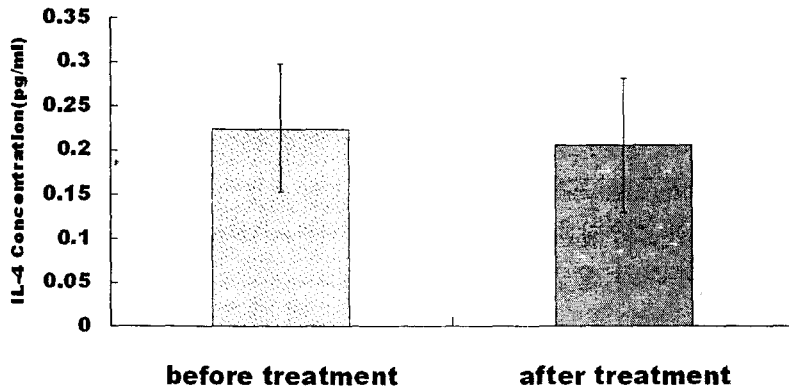


Fig. 3. Effect of *NaesowhajungtangGamibang* on IL-4 concentration in patients

Table 6. Effect of *NaesowhajungtangGamibang* on IL-5 concentration in patients

	Before treatment	After treatment	P-value**
IL-5(pg/ml)	$5.82 \pm 0.78$	$7.63 \pm 6.61$	ns***

\* IL-5 : mean±standard deviation  
 \*\* Statistical significance test done by paired sample t-test  
 \*\*\* ns : non-significant

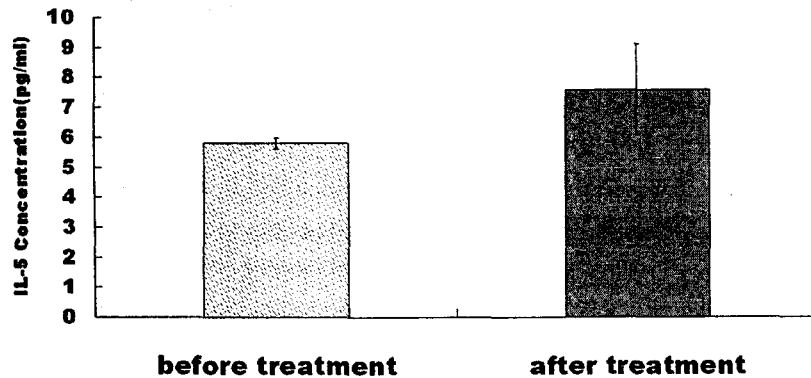


Fig. 4. Effect of NaesowhajungtangGamibang on IL-5 concentration in patients

#### IV. 고 찰

천식, 알레르기성 비염, 아토피 피부염 등으로 대표되는 알레르기 질환은 계속 증가하는 추세에 있으며, 이런 알레르기 질환 증가의 원인으로 각종 환경 인자를 비롯한 여러 가지가 제시되고 있지만 아직까지 확정된 것은 없다<sup>13)</sup>.

외부 물질에 대한 면역 또는 과민반응에 의해서 나타나는 질환을 과민성 질환(hypersensitivity disease)이라 한다. 과민성 질환은 인체가 자가 항원에 대해 면역 반응을 타나내지 않는 자가 관용 면역반응 특성이 상실되어서 발생하는 질환이다. 일반적으로 자가 항원에 대한 면역 반응이 초래되어 발생하는 질환은 자가면역질환으로 분류하고 외부 항원에 대하여 나타나는 과민반응은 알레르기 질환이라 분류한다<sup>14)</sup>.

알레르기 질환은 조직 손상의 기전을 쉽게 이해할 수 있도록 Gell과 Coombs에 의해서 I-IV형으로 분류되어 사용되고 있다. I, II, III형은 항체가 관여하는 체액성 면역 반응이며, 이 중 I형과 II형은 세포 표면에서 반응

이 일어나고 III형은 세포 외액에서 일어난다. IV형은 주로 T세포와 대식세포가 관여하는 세포매개 면역 반응으로 증상이 대체로 수일 후에 나타나는 지연형 반응이다<sup>15)</sup>. 이중 제 I형 과민 반응은 비만 세포에 부착된 IgE가 항체와 반응하게 되면 비만세포가 탈과립을 일으켜 histamine, serotonin, leukotriene, heparin 등 많은 화학매개체가 유리되어 발생한다. 제 I형 과민 반응에 의한 질환으로는 약물 알레르기, 기관지 천식 및 알레르기 비염, 두드러기 아토피 피부염, 곤충 알레르기 등이 해당된다<sup>16,17)</sup>.

알레르기 염증 반응은 IgE 매개에 의한 I형 즉시형 과민 반응시 작동세포에서 분비되는 화학매개체의 생물학적 작용에 의하여 유발된다. 항원 특이 IgE 세포가 부착된 비만세포가 동일한 항원에 다시 노출되어 비만세포 표면의 IgE들이 항원에 의하여 교차결합되면 이것이 신호가 되어 세포막의 변화를 초래하고 비만세포 안에 존재하는 과립이 세포막과 연결되어 과립 안에 존재하고 있던 히스타민 등과 같은 화학매개체가 세포 외로 분비된다. 이들 화학매개체에 의하여 알레르기 염증 반응이 나타나게



된다<sup>14)</sup>.

제 I형 과민반응의 대표적 질환인 아토피 피부염은 영아 습진, 알레르기성 습진이라고도 하며, 대개 알레르기성 체질에서 가장 먼저 나타나는 증세이다<sup>18)</sup>. 아토피 피부염은 아토피의 개인 또는 가족력, 심한 가려움증, 습진의 3가지 특징을 가지고 있으며 감염, 정신적인 스트레스, 계절과 기후변화에 의하여 악화 될 수 있다<sup>19)</sup>.

이러한 아토피 피부염의 발병원인 및 기전은 아직 불분명한 점이 많으나 최근 T세포에서 분비하는 사이토카인의 이상이 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다<sup>20)</sup>.

T세포는 세포표면에 표현되는 항원 특이 수용체의 종류에 따라 구분하는 특이 림프구로서 CD4항원과 CD8항원의 표현여부와 기능에 따라 두가지 아형으로 분류하고 있다. 이중 CD4<sup>+</sup> T세포는 MHC class II 분자와 연관된 항원을 인식하고 다양한 면역반응을 조절하며 CD8<sup>+</sup> T세포는 MHC class I 분자 연관 항원을 인식하며 주로 세포독성 기능을 나타낸다<sup>21)</sup>.

CD4<sup>+</sup> T세포는 생성하는 사이토카인 종류와 면역 기능에 따라 Th1 세포와 Th2 세포로 구분된다. Th1 세포는 IFN- $\gamma$ 를 주로 생성하며 Th2 세포는 IL-4와 IL-5를 주로 생성한다<sup>22)</sup>.

우리 신체에 있어서는 면역학적으로 Th1 세포와 Th2 세포가 균형을 이루면서 면역반응을 조절해나가게 되어 있는데 어떤 이유로 인해서 이 균형이 깨져 Th2 세포 쪽으로 기울게 되면 알레르기 반응이 일어나는 것으로 이해하고 있다<sup>4)</sup>.

아토피 피부염에서 Th1/Th2 불균형이라는 것은 결국 이들을 대변하는 사이토카인으로 IFN- $\gamma$ 와 IL-4, IL-5의 불균형을 의미하는 것이다<sup>23)</sup>.

아토피 피부염에서는 주로 제 2형 T세포가 활성화 되어 interleukin-4(IL-4), interleukin-5(IL-5), interleukin-10(IL-10)이 분비된다<sup>24)</sup>.

이런 사이토카인 불균형에 대한 연구는 주로 성인 혈액의 단핵세포 배양을 통한 실험결과에 근거하여 이루어 졌다. 그러나 최근에 들어서 임상적으로 아토피 피부염 환자를 대상으로 한 연구 결과에서도 인체 말초 혈액에서 사이토카인의 농도는 낮지만 세포 배양을 통한 실험 결과와 유사한 사이토카인 농도의 불균형을 보인다는 결과가 보고되고 있다.

Tang 등<sup>25)</sup>은 아토피 피부염 환자에서 정상 대조군에 비하여 IFN- $\gamma$ 의 농도는 낮고 IL-4의 농도는 높다고 보고하였으며 이<sup>26)</sup>는 아토피 피부염 환자에서 혈중 IFN- $\gamma$ 의 농도가 정상 대조군에 비하여 유의하게 낮았다고 보고하였고, 노 등<sup>27)</sup>은 아토피 피부염 환자 105명과 정상인 40명을 대조군으로 하여 비교한 결과 아토피 피부염 환자에서 IFN- $\gamma$ 농도는 정상 대조군 보다 낮고, IL-4 및 IL-5 농도는 정상 대조군 보다 높다고 보고하였다.

한의학적으로 아토피 피부염은 奶癬, 胎癬, 胎斂瘡, 濕疹, 濕瘡, 四彎風, 淫瘡 등의 범주에서 살펴볼 수 있으며<sup>9)</sup>, 近來의 中醫學에서는 嬰幼兒 濕疹, 小兒 濕疹, 혹은 異位性皮炎이라고 표현하고 있다<sup>28-34)</sup>. 아토피 피부염은 체질적으로 稟賦不耐하여 脾胃不和하니 濕熱이 生하거나 혹은 外로는 風熱之邪가 침입하고 內로는 濕熱이 蘊積하니 이것이 肌膚에 蘊阻하여 생기므로 그 治法에 있어서 健脾利濕, 祛風清熱, 養血潤燥를 위주로 한다<sup>35)</sup>. 아토피 피부염 치료에 대하여 王<sup>36)</sup>은 아토피 피부염을 濕熱俱盛型, 脾虛濕盛型, 血虛風燥型으로 구분하고 각각 清火濕熱 健脾消導, 健脾消導 清熱利濕, 養血潤燥 清熱解毒의 治法으로 치료한다고 하였고 아토피 피부염

치료에 있어서 甘, 淡, 凉한 약제를 우선 사용하며, 脾胃가 허약한데 飲食過多하므로 항상 健脾消導의 治法을 써야 한다고 하였다. 이처럼 아토피 피부염의 치료에 있어서는 脾胃가 중요시 되는 것을 알 수 있다.

內消和中湯은 飲食生冷硬物, 痞滿, 腹痛을 치료하는 內消散<sup>37)</sup>과 食滯, 積聚를 치료하는 大和中飲<sup>10)</sup>을 合方하고 行氣健脾하는 蒼朮, 藿香, 木香, 甘草, 生薑을 加味한 처방이다. 內消散은 明代 龔廷賢의 萬病回春<sup>38)</sup>에 食傷證 치료방으로 수록된 처방으로 過食, 寒硬之物, 痞滿, 脹滿을 치료한다고 하였다. 大和中飲은 張介賓의 景岳全書<sup>39)</sup>에 처음으로 기재되었으며 邪結胃脘이나 氣逆食滯에 적용한다고 하였다. 이 두 처방을 합방하고 蒼朮, 藿香, 木香, 甘草, 生薑을 가미한 內消和中湯은 장관운동을 촉진하는 기능과 항궤양효과 등을 통해 폭음, 폭식 등의 食餌性이나 스트레스로 유발된 腸질환에 광범위하게 응용되고 있다<sup>40)</sup>.

임상에서는 이러한 효능을 가진 內消和中湯에 淸熱, 燥濕 등의 效能을 가지고 있는 地膚子, 紫草, 地榆, 桑枝, 黃芩, 黃柏과 補血, 潤燥의 효능을 가지고 있는 當歸, 鹿角膠 등을 加味하여 소아 아토피 피부염 치료에 사용하고 있다.

IFN- $\gamma$ 는 Th1 세포와 NK(natural killer)세포에서 주로 분비되는 사이토카인이다<sup>41)</sup>. IFN- $\gamma$ 는 세포 매개성 면역을 활성화시키고 대식세포를 활성화시킨다<sup>42)</sup>. 또한 Th2 세포의 증식을 억제하고, 미분화 T 세포가 좀더 직접적으로 Th1 세포로 분화되도록 돕는다<sup>43)</sup>. IFN- $\gamma$ 는 IL-4와 IL-13에 의한 IgE 동종전환을 억제하여 T세포에서 생성되는 IgE는 IFN- $\gamma$ 의 생산에 역비례한다<sup>44)</sup>.

IL-4는 조력 T 세포, 호산구, 호염기구 및

비만 세포 등에서 생산하는 것으로 알려져 있다. 특히 호산구와 비만세포에서는 이미 만들어져 있는 peptide로 존재하여 알레르기 염증 반응에서 빠르게 분비될 수 있다<sup>44)</sup>. 또한 B세포에 의한 IgE의 분비와 동종전환을 유도한다<sup>44)</sup>. 또한 IL-4는 혈관 내피세포에서 vascular cell adhesion molecule(VCAM)-1의 발현을 증진하여 알레르기 염증반응에서 혈관내피에 T 세포, 호산구, 호염기구, 단핵구 등 염증세포의 부착력을 증진시켜 염증반응 부위에 염증세포를 모이게 한다<sup>45)</sup>. 또한 미분화 T 세포의 수용체와 결합하여 미분화 T 세포가 Th2 세포로 분화되도록 촉진한다<sup>46)</sup>.

IL-5는 조력 T세포 이외에도 비만세포와 호산구에서도 생산된다<sup>47)</sup>. IL-5는 알레르기 반응에서 중요한 물질로 인식되는 호산구 증가와 관련이 있는 사이토카인이다. IL-5는 골수의 전구세포에 노출되어 호산구의 성숙을 유도하고, 호산구에 대한 화학주성이 특징이며, 성숙된 호산구를 활성화시키며 호산구 분비를 유도한다<sup>48)</sup>. 또한 혈관내피세포의 VCAM-1과 결합하여 내피세포를 통과하여 호산구의 이동을 증진시키는 chemokine으로 기능하기도 한다<sup>14)</sup>.

저자는 內消和中湯加味方이 임상에서 소아 아토피 피부염에 치료효과를 나타내는 기전을 알아보기 위하여 Th1/Th2 불균형 가설을 기본으로 內消和中湯加味方 투여 전후로 아토피 피부염 환자의 말초혈액에서 IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5의 농도 변화를 관찰하였다.

본 연구에서는 아토피 피부염 환자군과 정상 대조군의 IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5의 농도는 IFN- $\gamma$ 는 아토피 피부염 환자군이 정상대조군보다 약간 더 낮고 IL-4는 아토피 피부염 환자군이 정상대조군에 비하여 약간 더 높았으나 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

또한 IL-5의 경우에는 아토피 피부염 환아군이 정상대조군에 비하여 약간 더 낮지만 통계적으로 유의하지는 않았다. 이는 기존의 여러 연구 결과나 Th1/Th2 불균형 가설과도 불일치하는 결과이다. 그러나 IFN- $\gamma$ 와 IL-4의 경우 가설에 부합하는 약간의 경향성을 보여주어서 위와 같은 결과가 나오게 된 것은 정상대조군의 수가 너무 적었던 것이 하나의 문제점인 것으로 생각된다.

內消和中湯加味方 투여 전후의 변화를 살펴보면 IFN- $\gamma$ 는 약간 증가하고, IL-4는 약간 감소하였고, IL-5는 약간 증가하였으나 모두 통계적으로 유의하지는 않았다. 이는 임상에서 內消和中湯加味方으로 아토피피부염 환아를 치료했을시에 환아의 증상이 호전되는 기전을 Th1/Th2 불균형 가설로는 설명하기 어렵다는 것을 의미한다. Th1/Th2 불균형 가설에 따른다면 內消和中湯加味方은 아토피피부염의 증상 호전에 별다른 영향을 끼치지 않아야 한다. IFN- $\gamma$ 와 IL-4의 변화에 있어서는 통계적 유의성은 없지만 Th1/Th2 불균형 가설에 부합하는 약간의 경향성을 보여주고 있으나 IL-5의 경우에는 오히려 약간 증가하는 경향성을 보여주고 있다.

Th1/Th2 불균형 가설은 생쥐의 림프구의 기능에 따라서 설정되어진 가설이다. 그러나 인간에 있어서는 이들 두 종류의 구분이 명확하게 나누어지지 않는데 이는 가해지는 자극에 따라서 세포들이 IFN- $\gamma$ 와 IL-4 모두를 생산할 수 있기 때문이다. 즉 인간에게 있어서는 생쥐와 같이 Th1 사이토카인이나 Th2 사이토카인만을 분비하는 세포는 존재하지 않는다고 볼 수 있다.

아토피 피부염의 경우 Th1/Th2불균형 가설과 일치하지 않는 몇몇 특징들을 보여주고도 한다. 아토피 피부염에서 초기 급성기에는

Th2 cytokine의 발현이 증가되어 있지만 만성기에 이르면 Th1 cytokine인 IL-12가 증가되어 있으며<sup>49)</sup>, 아토피 피부염 초기 단계에서는 Th2 세포 경로를 통하여 염증이 나타나지만 Th1 세포 경로가 그 이후에 활성화되는 것으로 나타났다<sup>50)</sup>. 또한 아토피 피부염 환자의 혈청에서의 cytokine 발현과 피부 병변에서의 cytokine 발현은 다른 결과를 보여주기도 한다. 아토피 피부염 병변에 존재하는 T 세포는 CD4<sup>+</sup> T세포 뿐만 아니라 CD8<sup>+</sup> T세포도 존재하기 때문에 CD4<sup>+</sup> T세포에서 생성한 cytokine만 존재하는 것은 아니다<sup>21)</sup>. 아토피 피부염 환자의 비병변부위의 피부에서는 IL-4, IL-13을 나타내는 세포의 수가 증가되어 있으나 IL-5, IL-12, IFN- $\gamma$  mRNA는 증가되어 있지 않다. 만성 아토피 피부염의 피부 병변은 IL-4와 IL-13 mRNA를 표현하는 세포를 매우 적게 가지고 있으나 IL-5, GM-CSF, IL-12, IFN- $\gamma$  mRNA를 표현하는 세포는 급성기 때보다 많다<sup>14)</sup>. 또한 만성기 아토피 피부염 병변에 침윤되는 염증세포들은 주로 대식세포, 호산구 같은 속발반응에 관여하는 세포들로 구성되며 만성 아토피 피부염 병변의 주 cytokine은 IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ , IL-12, GM-CSF, Chemokine 등이며 침윤된 T 세포는 Th2 세포의 성향이 약해지면서 Th1형, Th2형 cytokine이 함께 존재하게 된다<sup>21)</sup>.

본 연구에서 아토피 피부염 환아군과 정상대조군의 Th1/Th2 cytokine 분포가 큰 차이를 나타내지 않은 것은 대상인 아토피 피부염 환아의 병력이 모두 3년 이상이며 태선화가 진행되어 있는 병변을 가진 만성기 아토피 피부염 환아였기 때문에 Th1 cytokine의 활성이 증가한 것도 영향을 미쳤을 것이라 생각된다. 또한 內消和中湯加味方투여후에 cytokine의 변화가 유의하게 나오지 않은 것도 연구대상

환아군이 모두 만성기 아토피 피부염 형태의 병변을 가지고 있는 것이 영향을 미쳤으리라 생각된다.

최근 한약물을 가지고 알레르기 환자를 대상으로 하여 천식과 같은 알레르기 질환의 투여 전후의 사이토카인을 비교한 연구 결과들에서 증상의 호전에도 불구하고 Th1/Th2 불균형 가설과 일치하지 않는 연구 결과들이 보고되고 있다<sup>51-54</sup>.

최근에는 Th1 반응에 의하여 염증이 악화되는 등의 여러 가지 근거를 토대로 Th1/Th2 불균형 가설의 모순점에 대하여 보고하기도 하였다<sup>55</sup>.

연구 결과를 종합하여 보면 아토피 피부염 환아군과 정상 대조군은 Th1/Th2 불균형 가설에 부합하는 차이를 보이지 않았으며, 內消和中湯加味方투여후에는 IFN- $\gamma$ 와 IL-4의 변화에 있어서는 통계적 유의성은 없지만 Th1/Th2 불균형 가설에 부합하는 약간의 경향성을 보여주고 있다. 그러나 IL-5의 경우에는 오히려 약간 증가하는 경향성을 보여주고 있다. 이는 연구대상 환아군이 만성기 아토피 피부염 환아들로만 이루어져 있는 것이 영향을 미친 것으로 보인다.

## V. 결 론

아토피 피부염 환아의 치료에 사용되는 內消和中湯加味方이 치료효과를 나타내는 기전을 알아보기 위하여 Th1/Th2 불균형 가설을 기본으로 하여 아토피 피부염 환아에서 內消和中湯加味方の 투여 전후로 말초 혈액의 IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5의 변화를 관찰한 결과 다

음과 같은 결론을 얻었다.

1. 아토피 피부염 환아에서 內消和中湯加味方 투여 후에 IFN- $\gamma$ 는 증가하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.
2. 아토피 피부염 환아에서 內消和中湯加味方 투여 후에 IL-4는 감소하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.
3. 아토피 피부염 환아에서 內消和中湯加味方 투여 후에 IL-5는 증가하였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

## 참고문헌

1. 대한 천식 및 알레르기 학회. 4천만의 알레르기. 서울:의학문화사. 2005:1-22, 233-9.
2. 김정희. 아토피 피부염의 최신 지견. 소아 알레르기 및 호흡기. 2004;14(1):12-23.
3. 편복양. 아토피 피부염(태열). 소아과학회지. 2002;45 suppl 2:269-74.
4. 김규언. 알레르기 발생기전에 대한 새로운 이해와 진단법. 소아과학회지. 2002;45 suppl 2:223-37.
5. Mossman Tr, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annu Rev Immunol 1989;7:145-73.
6. Mossman TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of

- lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348-57.
7. 양재하, 박순달, 공남미. 아토피피부염의 양·한방적 고찰. 경산대학교 한의과 대학 부설 제한동의학술원 논문집. 1999;4(1):416-27.
  8. 吳謙. 醫宗金鑑(下). 인민위생출판사. 1982:443-4.
  9. 고백화. 실용중의외과학. 상해:상해과학기술출판사. 1985:460-4.
  10. 윤주호, 김진성, 류봉하, 박동원, 류기원. 抽出方法에 따른 內消和中湯의 效能에 대한 1980;92(研究. 대한한방내과학회지. 2001;22(1):29-38.
  11. 조백건, 이진용, 김덕곤. 內消和中湯加味方의 아토피 피부염 치료에 대한 임상 고찰. 대한한방소아과학회지. 2005;19(1):131-41.
  12. Haniffin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm venerol. suppl*:44-7.
  13. 히라노토시오. 사이토카인 분자생물학. 서울:도서출판 월드사이언스. 2002:1-3.
  14. 대한 소아알레르기 및 호흡기학회. 소아 알레르기 호흡기학. 서울:군자출판사. 2005:10-8.
  15. 홍창의. 소아과학. 서울:(주)대한교과서 2003:1124-8.
  16. 김형민. 면역과 알레르기. 서울:신일상사 1998:234-41.
  17. 김세중. 면역학. 서울:고려의학 1994:260-5.
  18. 김덕곤, 김윤희, 김장현, 박은정, 백정한, 이승연, 이진용, 장규태. 東醫小兒科學. 서울:도서출판정담 2002:660-4.
  19. Cooper K. D. Atopic dermatitis : recent trends in pathogenesis and therapy. *J Invest Dermatol.* 1994;102:128-37.
  20. Leung DYM. Atopic dermatid : new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:860-76.
  21. 김정원. 알레르기 및 면역학적 관점에서 의 아토피 피부염. 대한피부과학회지. 1003;41:687-9.
  22. Kidd P. Th1/Th2 Balance:The Hypothesis, its Limitation, and Implication for Health and Disease. *Altern Med Rev.* 2003;8:223-46.
  23. Jujo K, Renz H, Abe J, Gelfand EW, Leung DYM. Decreased interferon gamma and increased interleukin-4 production in atopic dermatitis promotes IgE synthesis. *J Allergy Clin Immunol.* 1992;90:323-31.
  24. 이성훈, 이주홍, 이승철, 김영근. 아토피 피부염 환자의 중증도 치료로서의 혈청 interleukin-4에 관한 연구. 대한피부과학회지. 1998;36:95-102.
  25. Tang M, Kemp A, Varigos G. IL-4 and interferon-gamma production in children with atopic disease. *Clin Exp Immunol.* 1993;92:120-4.
  26. 이주홍. 아토피피부염의 중증도와 혈청 IgE 및 IFN- $\gamma$ 에 관한 연구. 대한피부과학회지. 2001;39:1067-71.
  27. 노건웅, 이기영. 아토피피부염에서 혈중 Interferon- $\gamma$ , Interleukin-4, Interleukin-10의 농도. 소아알레르기 및 호흡기학회지. 1998;8:72-8.
  28. 江育仁, 張奇文. 實用中醫兒科學. 上海:

- 上海科學技術出版社. 1995:760-2.
29. 趙純修. 中醫皮膚病學. 北京:科學出版社. 1999:110-2.
  30. 王坤山, 吳立祥 外. 中西醫臨床皮膚病學. 北京:中國中醫藥出版社. 1996:188-90.
  31. 傅志宜. 臨床皮膚病鑑別診斷學. 北京:中醫醫藥科學技術出版社. 1994:507-8.
  32. 馬紹堯. 實用中醫皮膚病學. 上海:上海中醫藥大學出版社. 1995:236-8.
  33. 邊天羽, 副主編 外. 中西醫結合皮膚病學. 天眞:天眞科學技術出版社. 1999:342-4.
  34. 王云凱. 疾病診治大典. 河北:河北科學技術出版社. 1996:932-33.
  35. 김미정, 이승연. 소아 아토피 피부염에 대한 문헌적 고찰. 대한한방소아과학회지. 2000;14:167-182.
  36. 王萍. 小兒濕疹及異位性皮炎治療體會. 實用中西醫結合雜誌. 1998;11(7):620.
  37. 김종한, 황충현, 박규상. 내소산 물 엑스 및 20% 에탄올 엑스의 소염, 진통, 항균 작용에 관한 연구. 원광대논문집. 1994; 2:58-69.
  38. 龔廷賢. 萬病回春. 香港:醫林書局. 1980 :105.
  39. 張介賓. 景岳全書. 서울:대성문화사. 1992:182,426.
  40. 김중윤, 이진용, 윤상협. 기능성소화불량 증 환자의 위전도에 대한 內消和中湯의 效果. 대한한방소아과학회지. 2002;16: 199-213.
  41. Grassegger A, Hopfl R. Significance of the cytokine interferon gamma in clinical dermatology. Clin Exp Dermatol. 2004;29(6):584-8.
  42. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma : an overview of signals, mechanisms and functions. J Leukoc Biol. 2004;75 (2):163-1189.
  43. Chang TT, Stevens SR. Atopic dermatitis: the role of recombinant interferon-gamma therapy. Am J Clin Dermatol. 2002;3(3):175-83.
  44. McKenzie AN. Regulation of T helper type 2 cell immunity by interleukin-4 and interleukin-13. Pharmacol Ther. 2000;88(2):143-51.
  45. Steinke JW, Borish L. Th2 cytokines and asthma. Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. Respir Res. 2001;2(2):66-70.
  46. Haas H, Falcone FH, Holland MJ, Schramm G, Haisch K, Gibbs BF, Bufe A, Schlaak M. Early interleukin-4: its role in the switch towards a Th2 response and IgE-mediated allergy. Int Arch Allergy Immunol. 1999 Jun;119(2):86-94.
  47. Greenfeder S, Umland SP, Cuss FM, Chapman RW, Egan RW. Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease. Respir Res. 2001;2(2):71-9.
  48. Menzies-Gow A, Robinson DS. Eosinophils, eosinophilic cytokines (interleukin-5), and antieosinophilic therapy in asthma. Curr Opin Pulm Med. 2002 ;8(1):33-8.

49. Singh VK, Mehrotra S, Agarwal SS. The paradigm of Th1 and Th2 cytokines: its relevance to autoimmunity and allergy. *Immunol Res.* 1999;20:147-61.
50. Bohm I, Bauer R. Th1 cells, Th2 cells and atopic dermatitis. *Hautartz.* 1997;48:223-7.
51. 정승기, 허태석, 황우석, 주창엽, 김영우, 정희재. 小青龍湯이 기관지천식 환자의 혈청 IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$  변화에 미치는 영향. *대한한의학회지.* 2002;23(2):70-7.
52. 정승기, 황우석, 주창엽, 이재성, 조일현, 정희재. 清上補下湯의 기관지 천식 환자에 대한 임상적 효과. *대한한의학회지.* 2002;23(4):151-60.
53. 황우석, 최준용, 이재성, 정희재, 이형구, 정승기. 기관지천식 환자에서 加味貝母湯치료에 따른 IgE, 호산구 및 Cytokine의 변화. *대한한방내과학회지.* 2003;24(4):747-58.
54. 최준용, 정희재, 이재성, 조일현, 이진영, 정승연, 이형구, 정승기. 가미청상보하탕과 Th2 가설-미완의 천식이론. *대한한방내과학회춘계학술대회.* 2004:28-40.
55. El Biaze M, Boniface S, Koscher V, Mamessier E, Dupuy P, Milhe F, Et al. T cell activation, from atopy to asthma: more a paradox than paradigm. *Allergy.* 2003;58(9):844-53.