

實驗動物모델에서 金黃散의 急性 皮膚 疾患에 對한 抗알레르기 效果

李寬順* · 金鍾翰* · 黃忠淵* · 林圭彦*

ABSTRACT

The Anti-allergic Effects of Kum-Hwang-San on Acute Cutaneous Diseases in Experimental Animal Models

Lee Kwan-soon · Kim Jong-han · Hwang Choong-yeon · Lim Gyu-sang

Mast cells play an important role in the pathophysiological changes observed in acute cutaneous and inflammatory diseases. In order to see whether *Kum-Hwang-San* has an influence on mast cell-mediated immediate cutaneous reactions, the author has undertaken an animal study. Ears of mice were treated with a compound 48/80 solution topically at 30 min after the cutaneous application of *Kum-Hwang-San*. At each point, an ear swelling response was measured with a digimatic thickness micrometer. Ear swelling response induced by compound 48/80 was significantly suppressed dose-dependently by *Kum-Hwang-San* 30 min before topical application as compared with that in nonapplicated control mice, and the value returned to normal levels by 120 min. Compound 48/80-induced mast cell degranulation by *Kum-Hwang-San* was also remarkably decreased in accordance with the suppression in ear swelling response. *Kum-Hwang-San* dose-dependently inhibited histamine release from the rat peritoneal mast cells activated by compound 48/80. Another way to test acute cutaneous reaction is to induce passive cutaneous anaphylactic reaction. *Kum-Hwang-San* significantly inhibited passive cutaneous anaphylactic reaction activated by anti-dinitrophenyl IgE on both topical application and intradermal injection. *Kum-Hwang-San* also inhibited histamine release from the rat peritoneal mast cells induced by anti-DNP IgE. This study provides evidence that *Kum-Hwang-San* will be beneficial in the treatment of acute cutaneous diseases.

* 圓光大學校 韓醫科大學 外官科學教室

I. 緒 論

金黃散은 一名 如意金黃散이라고도 하며, 明代 陳¹⁾의 《外科正宗》에 “治癰疽發背, 諸般疔腫, 跌打損傷, 濕痰有毒, 大頭時腫, 漆瘡火丹, 風熱天泡, 肌膚赤腫, 乾濕脚氣, 婦女乳癰, 小兒丹毒”이라고 처음으로 收錄되었다.

金黃散은 天花粉, 大黃, 黃栢, 礬黃, 白芷, 南星, 陳皮, 蒼朮, 厚朴, 甘草로 構成되어 있으며, 清熱除濕 解毒散瘀 消散癰腫의 效能이 있어 瘡癤, 癰, 疔, 丹毒 등의 一切 急性 皮膚疾患에 활용되었고, 最近에는 急性 皮膚 알레르기 疾患에 주로 使用되고 있다^{1,2,3)}.

巢¹⁹⁾의 《巢氏諸病源候論》에서는 “漆有毒 人有稟性畏毒 但見漆使中毒亦有性者耐者 終日燒者 境不爲害也”라고 하였고, 戴²⁰⁾ 또한 《證治要訣》에서 “有人 - 不可食 鷄肉及 獐魚等物 才食則丹隨發”이라고 하여 漆이나 飲食物에 의해 過敏反應을 일으키는 敍述하고 있는데, 이러한 內容은 抗原抗體反應의 結果로 生體에 대해 有害한 作用을 하는 알레르기 反應과 類似한 것이다⁴⁾.

生體가 抗原(antigen)에 接觸되어 感作(sensitization) 되면 그 物質에 대한 抗體(antibody)를 生産하며 다시 同 - 한 物質이 侵入하게 되면 두가지의 相反되는 反應을 나타내는데, 하나는 物質의 有害성을 弱화 또는 中和시키는 防禦反應 즉 免疫反應 (immune response)이고, 다른 하나는 生體에 해로운 發疹, 쇼크 등의 過敏反應(hypersensitivity reaction) 즉 알레르기이다¹⁻⁵⁾.

알레르기는 I-V型으로 分類되며, 아나필락시^{4,6,7,8)} 즉 第 I 型의 알레르기 反應은 肥脾細胞의 表面에 存在하는 IgE 分子가 多價의 抗原에 의해 架橋를 이루면 好鹽基 顆粒 또는 好鹽基 顆粒중에 蓄積되어 있는 히스타민과 같은 活性物質의 放出이 爆發의으로 誘導되어 이들이 平滑筋의 收縮,

粘液의 增加 및 粘膜의 浮腫을 일으키는 것이다. 一般的으로 블리우는 알레르기 反應의 대부분은 이 型에 속하며, 臨床的 症狀인 搔痒症, 皮膚充血, 膨疹, 丘瘻, 浮腫과 같은 急性 皮膚 알레르기 反應을 일으키기도 한다⁹⁻¹²⁾.

근래 韓醫學의 皮膚疾患에 대한 實驗研究로는 崔⁴¹⁾는 銀花甘草湯과 加味方의 解熱, 消炎, 鎮痛效果를, 金⁴²⁾은 淸肌散의 鎮痛, 鎮靜, 解熱效果를 報告하였고, 알레르기에 關한 實驗研究로는 李⁴³⁾는 防風通聖散 및 防風通聖散加味方을, 金⁴⁴⁾은 消風散과 加味消風散을, 尹⁴⁵⁾은 黃連解毒湯加味方을, 李⁴⁶⁾는 仙方敗毒湯을 報告하였으나 金黃散에 대한 實驗的 研究는 접하지 못하였다.

이에 著者는 金黃散의 急性 皮膚 疾患에 對한 抗알레르기 效果를 實驗的으로 알아보기 위하여 實驗動物모델을 利用한 肥脾細胞의 脫顆粒反應, 腹腔 肥滿細胞로부터 히스타민 放出量, IgE수용체를 媒介로 하는 皮膚 아나필락시 反應, 그리고 皮內投與에 의한 皮膚 아나필락시 反應을 觀察하여 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) 試藥 및 機器

Compound 48/80, anti-dinitrophenyl-IgE, DNP-human serum albumin (HSA), metrizamide는 Sigma 會社 (ST. Louis, MO)로 부터 購入하였다. α - minimal essential medium (α -MEM)은 Flow Laboratories (Irvine, UK)에서, fetal calf serum (FCS)은 Gibco Laboratories (Grand Island, NY)에서 購入하였다. 機器는 Digimatic micrometer (Mitutoyo, Japan)와 Spectrofluorometer (Kontron, Germany)를 使用하였다.

2) 實驗動物

ICR계 생쥐와 Wistar계 흰쥐는 대한 實驗動物센터 (陰性, 韓國) 및 化學 研究所 (大田, 韓國)에서 購入하여 實驗에 利用하였다.

3) 藥材

本 實驗에서 使用한 金黃散의 處方은 陣¹⁾의 《外科正宗》에 準하였으며, 藥材는 圓光大學校 韓醫科大學 全州韓方病院에서 購入하여, 韓藥規格集²⁾에 根據하여 精選하였으며 處方內容과 容量은 다음과 같다.

Prescription of Kum-Hwang-San

韓藥名	生藥名	重量(g)
天花粉	Radix Trichosanthis	10
大黃	Rhizoma Rhdii	5
黃栢	Cortex Phellodendri	5
薑黃	Rhizoma Curcumae Longae	5
白芷	Radix Angelicae Dahuricae	5
南星	Rhizoma Arisaematis	2
陳皮	Pericarpium Citri Nobilis	2
芥朮	Rhizoma Atractylodis	2
厚朴	Cortex Magnoliae	2
甘草	Radix Glycyrrhizae	2
Total amount		40

2. 實驗方法

1) Ear swelling 反應 試驗

Ear swelling은 compound 48/80, anti-DNP IgE 혹은 對照群인 生理食鹽水 注射 前後에 藥物을 投與한 後 micrometer를 利用하여 多樣한 時間代에서 귀의 두께를 測定함으로써 決定하였다.

2) 肥胖細胞의 脫顆粒 및 肥胖細胞의 數 變化 測定

Ear swelling 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時間 동안 固定하였다. 파라핀으로 固定하여 6 μm 두께로 section한 후 0.05% toluidine blue로 染色하여 光學顯微鏡으로 觀察하였으며 細胞周圍에 自由顆粒이 觀察될때 肥胖細胞의 脫顆粒으로 看做하였다. 肥胖細胞의 數는 異染色性顆粒을 보이는 細胞質顆粒의 觀察에 의해 同情하였다. 肥胖細胞의 數는 各 귀의 3-6個 組織 section으로부터 세었다.

3) 腹腔肥胖細胞의 分離

Kanemoto 등³⁾의 方法에 準하여 생쥐 腹腔 肥胖細胞를 分離하였다. 간단히 說明하면 생쥐를 에테르로 麻酔시킨 後 0.1% gelatin을 含有한 Tyrode buffer B (NaCl, NaHCO₃, KCl, NaH₂PO₄, glucose) 약 20 ml를 腹腔內에 注入하고 30 초간 腹壁를 가볍게 按摩한 後 腹壁 中央線을 조심스럽게 切開하여 腹腔細胞를 含有한 洗滌液을 파스퇴르 피펫으로 採取하였다. 腹腔細胞를 150×g로 10 分間씩 3回 反復하여 遠沈시킨 후 上層 浮遊液을 버리고 同一 Tyrode buffer B로 再浮遊시켰다. 이 細胞浮遊液中 肥胖細胞는 22.5% w/v metrizamide를 利用하여 Yurt 등⁴⁾의 方法으로 分離 精製하였다.

4) 히스타민 定量

細胞培養 上層液 및 血清 中에 있는 히스타민의 定量은 Shore 등⁵⁾의 方法으로 하였다. 간단히 說明하면 에펜돌프 튜브에 試料 500 μl를 넣고 0.1 N-HCl 450 μl, 60% 과염소산 溶液 50 μl를 넣고 混合 後 遠心分離 (1,500 rpm, 20 min)하여 그 상층액 800 μl에 5 N-NaOH 溶液 500 μl, 蒸溜水 3 ml, n-Butanol 10 ml 및 NaCl 1.2 g을 混合한 試驗管에 넣고 진탕 후 遠心分離 (2,000 rpm, 10 min)하였다. Butanol층 8 ml를 50 ml 試驗管에 넣고 0.1 N-HCl 溶液 3 ml, n-Heptane 10 ml를 加하여 진탕 후 遠心分離 (2,000 rpm, 10 min)하였다. 여기에서 얻어진 수층

2 ml에 1 N-NaOH 溶液 400 μ l와 1% o-Phthaldialdehyde 溶液 100 μ l를 넣고 수욕상(37°C)에서 3분동안 反應시킨 다음, 3 N-HCl 溶液 200 μ l를 넣고 混合 후 2분동안 放置하여 spectrofluorometer (λ_{ex} =360 nm, λ_{em} =440 nm)로 螢光度를 測定하였다.

히스타민 遊離 抑制率(%)은 다음과 같이 計算하였다.

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

* A : 藥物을 附加하지 않았을 때의 히스타민量

B : 藥物을 附加하였을 때의 히스타민量

5) 受動 皮膚 아나필락시 試驗

IgE 依存的 皮膚反應인 受動 皮膚 아나필락시 試驗은 皮膚에 anti-DNP IgE (100 μ g)를 皮內 注射한 48時間 後에 흰쥐의 꼬리 靜脈에 DNP-HSA (1 mg)와 4% Evans blue (1:4)를 注射하여 일으켰다⁶⁾. 約 30分 後에 흰쥐를 麻酔시킨후 皮內 注射한 皮膚를 切開하여 染色된 部位의 Evans blue의 量을 測定하였다⁷⁾.

6) 統計學的 分析

모든 資料는 means \pm S.E.로 나타내었으며, 統計學的 分析은 student's *t*-test로 행하였다. 有意性 檢證은 對照群 (Saline군)과 比較하여 決定하였다.

compound 48/80을 마우스 귀에 局所的으로 塗布했을 때 일어나는 肥胖細胞의 活性化에 의한 急性皮膚 炎症 反應모델을 確立하였다. Fig. 1에 보인 것처럼 compound 48/80의 局所塗布에 의해 ear tissue swelling 反應이 誘導되었다. compound 48/80은 compound 48/80 局所處理 30分後에 測定時 濃度依存的으로 ear swelling 反應을 增加시킨 반면 (Fig. 1A), 가장 適定 濃度の compound 48/80 (20 mg/ml, 10 μ l) 處理시 30分 後에 ear swelling 反應이 가장 잘 일어났으며 時間이 지날수록 ear swelling 反應이 減少하였다 (Fig. 1B). 따라서 compound 48/80 20 mg/ml을 局所에 塗布한 다음 30分 後에 金黃散의 效果를 測定하였다. 冷凍乾燥하여 4°C에 保管한 金黃散 抽出물을 生理食鹽水에 溶解하여 compound 48/80을 塗布하기 30分 前에 藥物을 塗布하여 實驗하였다. 金黃散 抽出물은 濃度依存的으로 ear swelling 反應을 抑制시켰다 (Fig. 2). 특히 金黃散 1 mg/ml, 10 μ l를 局所에 塗布했을 때 有意性있게 ($P < 0.05$) 抑制시켰다. 그러나 金黃散을 皮內 注射하였을 때 ear swelling 抑制 反應은 局所 塗布한 경우보다 效果가 적었다 (data not shown). 한편 免疫學的 刺戟方法인 anti-DNP IgE를 使用한 ear swelling 反應은 多樣한 條件에서 여러 번 수행하였으나 誘導할 수 없었다.

III. 實驗 成績

1. 金黃散이 compound 48/80에 의한 ear swelling 反應에 미치는 效果

먼저 肥胖細胞에 대한 非免疫學的 刺戟劑인

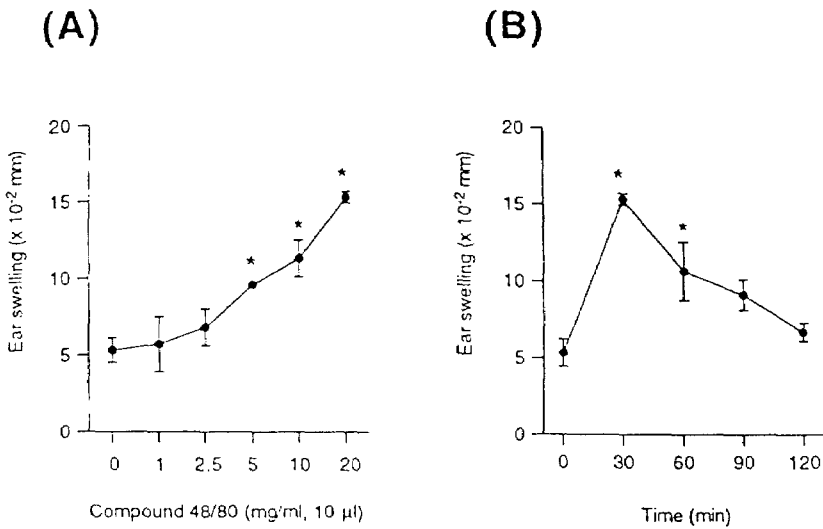


Fig. 1. Compound 48/80-induced ear swelling response. (A), Ten microliters of various concentrations of compound 48/80 was topically applied on mice' ears. (B), Ear swelling of several time intervals after a single application of compound 48/80 (20 mg/ml, 10 μl). Each point represents the means ± S.E. of 5 independent experiments. **P* < 0.05. Significantly different from the saline value.

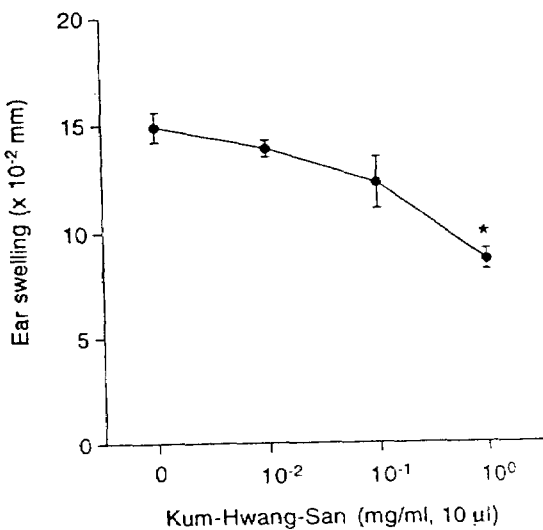


Fig. 2. Compound 48/80-induced ear swelling response in *Kum-Hwang-San*-treated mice. Ten microliters of compound 48/80 (20 mg/ml) was topically applied on mice' ears. Ear swelling determined in the same mice 1 h after *Kum-Hwang-San* application. Each point represents the means ± S.E. of 3 independent experiments. **P* < 0.05. Significantly different from the saline value.

2. 金黃散이 compound 48/80에 의한 ear swelling 反應時 肥胖細胞 脫顆粒 反應에 미치는 效果

金黃散은 ear swelling 反應의 抑制와 相關性이 있는 肥胖細胞의 脫顆粒 反應을 현저히 減少시켰다. 金黃散은 時間이 지남에 따라 肥胖細胞의 脫顆粒 反應을 抑制시켰으며 脫顆粒의 減少率은 6時間 後에 部分的으로 恢復되는 樣相으로 다소 느리게 나타났다 (Fig. 3). 그러나 肥胖細胞의 數는 compound 48/80의 局所塗布 및 金黃散을 處理한 경우 모두 뚜렷한 變化가 없었다 (data not shown).

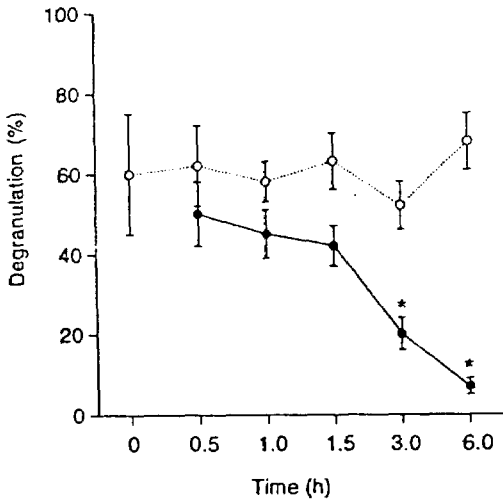


Fig. 3. Compound 48/80-induced mast cell degranulation (%) in *Kum-Hwang-San* treated mice. Ten microliters of compound 48/80 (20 mg/ml) was topically applied on mice's ears at several time intervals after a single *Kum-Hwang-San* (1 mg/ml, 10 μ l) treatment and percent of degranulated cells was counted. (●); *Kum-Hwang-San* treatment and (○); Saline treatment. Each point represents the means \pm S.E. of 3 independent experiments. *P < 0.05: Significantly different from the saline value.

3. 金黃散이 腹腔肥胖細胞로부터 히스타민의 放出에 미치는 效果

원쥐의 腹腔으로 부터 肥胖細胞를 分離하여 compound 48/80으로 刺戟하기 前에 金黃散을 處理하여 肥胖細胞로 부터 히스타민 放出 抑制率을 測定하였다. 肥胖細胞로 부터 compound 48/80에 의한 히스타민 放出率(%)은 compound 48/80 濃度依存的으로 增加하였다 (Fig. 4). Compound 48/80 (0.001 mg/ml)에 의해 刺戟하기 10分 前에 金黃散을 處理하여 肥胖細胞로 부터 히스타민 放出에 미치는 影響을 觀察한 結果 金黃散은 濃度依存的으로 히스타민의 放出을 抑制시켰다 (Fig. 5).

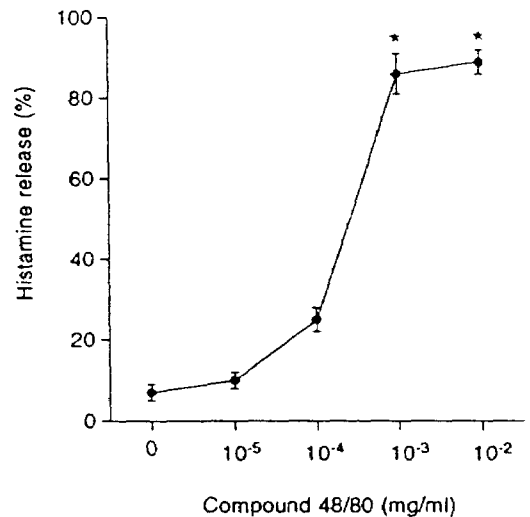


Fig. 4. The dose-effect curves of compound 48/80 in histamine release rate from rat peritoneal mast cells. The cells (2×10^5 cells/ml) were incubated with the compound 48/80 (1.0 μ g/ml) at 37°C for 10 min. Each point represents the means \pm S.E. of 3 independent experiments. *P < 0.05: Significantly different from the saline value.

動 皮 膚 아나필락시 反應을 抑制시켰다 (Table 1). 특히 0.1-1.0 mg/site의 濃度에서는 顯著한 抑制率을 보였다 ($P < 0.001$).

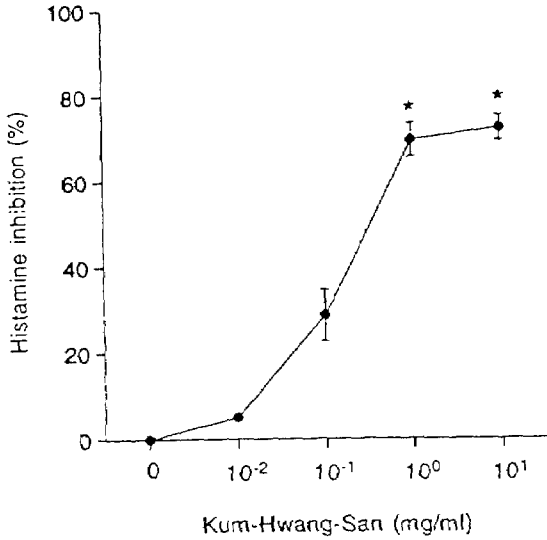


Fig. 5. Inhibition of compound 48/80-induced histamine release by *Kum-Hwang-San*. The cells (2×10^5 cells/ml) were pre-incubated with various concentrations of *Kum-Hwang-San* at 37°C for 10 min prior to incubation with compound 48/80. Each point represents the means \pm S.E. of 3 independent experiments. * $P < 0.05$: Significantly different from the saline value.

4. 金黃散이 皮膚塗布에 의한 受動 皮膚 아나필락시 反應에 미치는 效果

Anti-DNP IgE의 局所 皮內 注射 後에 抗原 (DNP-HSA)의 靜脈內 注射에 의해 惹起되는 古典的이고 一般的인 實驗모델인 受動 皮膚 아나필락시 反應에 있어서 金黃散의 局所塗布에 의한 效果를 實驗하였다. 金黃散을 抗原注射 4時間 前에 局所 皮膚에 塗布했을 때 金黃散은 濃度依存的으로 受

Table 1. Effect of topical application of *Kum-Hwang-San*(KHS) on PCA reaction in mice

Treatment	Dose (mg/site)	Amount of dye (μ g/site)	Inhibition (%)
Saline	-	4.7754 \pm 0.2187	-
<i>Kum-Hwang-San</i>	0.0001	3.8765 \pm 0.0176	19
	0.001	2.3903 \pm 0.0610*	50
	0.01	1.7996 \pm 0.2921*	62
	0.1	1.5196 \pm 0.2453**	68
	1.0	1.3823 \pm 0.2698**	72

The drugs were applied topically 4 h prior to the challenge with antigen. Each amount of dye represents the means \pm S.E. of 3 independent experiments. * $P < 0.05$, ** $P < 0.001$: Significantly different from the saline value.

5. 金黃散이 局所皮內投與에 의한 受動 皮膚 아나필락시 反應에 미치는 效果

受動 皮膚 아나필락시 反應을 일으킨 局所 皮膚 部位에 金黃散을 皮內 注射하여 局所 아나필락시 反應 抑制 效果를 實驗하였다. 金黃散은 ear swelling 反應에서와는 다르게 皮內 注射에 의해서도 皮膚 아나필락시 反應을 抑制시켰다 (Table 2). 金黃散 0.1 mg/site의 濃度에서 56%의 有意性있는 抑制率을 나타내었다 ($P < 0.05$). 金黃散의 皮膚 아나필락시 反應에 대한 局所 塗布時 및 皮內 注射間의 差等的 效果를 명확히 하기 위하여 같은 實驗動物을 利用하여 實驗한 結果 局所에 塗布했을 때 더욱 效果의인 結果가 觀察되었다.

Table 2. Effect of intradermal injection of

Kum-Hwang-San on PCA reaction in mice

Treatment	Dose (mg/site)	Amount of dye (μg/site)	Inhibition (%)
Saline	-	4.7754 ± 0.2187	-
<i>Kum-Hwang-San</i>	0.0001	4.4653 ± 0.3614	7
	0.001	3.6786 ± 0.5431	23
	0.01	3.1819 ± 0.4427	33
	0.1	2.1040 ± 0.0963*	56
	1.0	2.5772 ± 0.0989*	46

The drugs were administered intradermally 4 h prior to the challenge with antigen. Each amount of dye represents the means ± S.E. of 3 independent experiments. * $P < 0.05$: Significantly different from the saline value.

6. 金黃散이 腹腔 肥胖細胞에서 anti-DNP IgE에 의해 誘導되는 히스타민의 放出에 미치는 效果

特異的 免疫反應을 利用한 腹腔 肥胖細胞 刺戟시 金黃散의 效果를 檢證하기 위하여 實驗方法에 提示한 方法에 準하여 抗原에 의한 惹起 10分 前에 藥物을 處理하였다. 金黃散은 皮膚 아나필락시 反應의 抑制 效果와 類似하게 腹腔 肥胖細胞로 부터 히스타민의 放出을 濃度依存的으로 抑制시켰다 (Fig. 6).

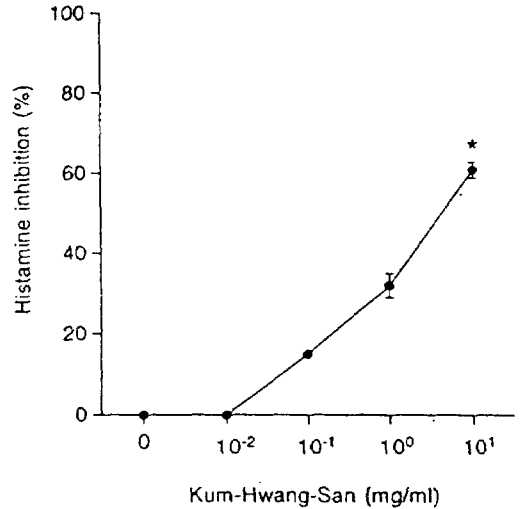


Fig. 6. Inhibition of anti-DNP IgE-induced histamine release by *Kum-Hwang-San*. The cells (2×10^5 cells/ml) were pre-incubated with various concentrations of *Kum-Hwang-San* at 37°C for 10 min prior to challenge with DNP-HSA. Each point represents the means ± S.E. of 3 independent experiments. * $P < 0.05$: Significantly different from the saline value.

IV. 考 察

金黃散은 明代 陳⁴¹⁾의 《外科正宗》에 “治癰疽發背, 諸般疔腫, 跌打損傷, 濕痰有毒, 大頭時腫, 漆瘡火丹, 風熱天泡, 肌膚赤腫, 乾濕脚氣, 婦女乳癰, 小兒丹毒” 이라고 처음 收錄된 以來로 吳²²⁾의 《醫宗金鑑》에서도 또한 天泡火丹, 赤遊丹, 黃水漆瘡, 惡

血攻注 등에 應用하였고, 後代에 와서 游²³⁾는 紅腫熱痛하고 膿이 아직 生하지 않은 瘡瘍初期陽症과 一切 急性皮膚疾患 및 瘡癤, 蜂蟻組織炎, 靜脈炎 등에 應用하였으며, 顏²⁴⁾ 등은 暑癰, 乳癰에 應用하였다.

韓醫學에서 皮膚 알레르기疾患의 病因 病機로는 六淫인 風·熱·暑·濕·燥·火에 直接 혹은 間接的으로 感受되거나, 七情內傷으로 氣血, 經絡, 臟腑

의 機能이 失調되어 外科疾病에 感染되거나, 外傷으로 인하거나, 飲食不節로 인해 脾胃에 火毒이 内生하거나, 房勞過多로 肝腎의 陰이 虛하면 虛熱이 發生하며^{24,28,47)} 이 火熱이 血을 損傷시키고 血燥하게 하면 風이 誘發되어 癩疹, 濕疹, 風疹, 赤白遊風, 白癬, 油風 등의 症狀이 나타나게 되며 이들 病症은 現代醫學의 으로 알레르기성 皮膚疾患, 炎症性皮膚疾患과 類似하다^{23,28,50)}.

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 因한 過敏免疫反應을 말한다^{1,4,9,13)}. 알레르기는 I-V型으로 分類할 수 있는데 그 中 I型은 肥胖細胞 表面에 부착되어 있는 IgE와 抗原이 反應하여 肥胖細胞 脫顆粒現狀을 誘發시켜 histamine, serotonin, slow reactive substance-anaphylaxis (SRS-A), platelet activating factor (PAF), trypase, kininogenase, PGD₂와 같은 化學 傳達物質이 遊離된다¹⁴⁾. 이러한 化學 傳達物質은 平滑筋收縮, 粘膜浮腫, 粘液分泌, 血管透過性亢進, 血管擴張을 일으켜 即時型 過敏反應 및 慢性 炎症反應인 氣管支喘息, 알레르기성 鼻炎, 아토피성 皮膚炎, 蕁麻疹 등의 疾患을 일으키는 原因이 된다^{14,15)}. II型은 細胞의 成分自體 또는 細胞膜에 附着한 抗原에 대해 抗原抗體反應을 일으켜서 細胞毒성을 일으킬수 있는 境遇로 溶血性貧血, 水疱性 類天疱瘡 등이 속하며, III型은 抗原抗體複合體를 形成하여 局所의 組織障礙나 炎症을 일으키는 境遇로 血清病, 結節性動脈周圍炎 등이 屬하며, IV型은 抗體형성없이 細胞 특히 T細胞에 의하여 媒介되는 境遇로 接觸性皮膚炎, 臟器移植의 拒否反應 등이 屬하며, V型은 細胞表面의 水溶體에 作用하여 水溶體의 形態에 變化를 일으켜 活性化되고 細胞內部에 信號를 보내는 것으로 甲狀腺機能亢進症 등이 屬한다^{2,13,16,17)}.

일반적으로 알레르기로 因한 皮膚疾患은 大개 I型과 關聯이 되며 두드러기, 濕疹, 아토피성 皮膚炎, 接觸性 皮膚炎, 脂漏性皮膚炎, 食品 알레르

기, 그리고 藥物 알레르기 등이 있다. 알레르기에 對한 韓醫學의 認識으로 巢¹⁹⁾의 《巢氏諸病源候論》에서는 “漆有毒 人有稟性畏毒 但見漆便中毒亦有性者耐者 終日燒者 境不爲害也”라고 하여 漆에 의한 接觸性 皮膚炎을, 戴²⁰⁾ 또한 《證治要訣》에서 “有人一生 不可食 鷄肉及 獐魚等物 才食則隨發”이라고하여 飲食物에 의한 食品알레르기를 敘述하고 있다⁴⁵⁾. 이들외에도 韓醫學의 病名으로는 癩疹, 血風瘡, 火赤瘡, 浸淫瘡 등이 이에 속한다^{22,24,30-32,36-38,40,45)}.

알레르기 皮膚疾患을 辨證하여보면^{51,52)} 急性期の 境遇는 皮膚濕熱症과 皮膚風熱症에서 그 症狀의 類似함을 찾을 수 있다. 急性期에는 急性炎症 反應인 紅斑, 水疱, 水腫, 丘疹, 大疱, 糜爛, 潰瘍 혹 潰死 등이 나타나며, 自覺의으로는 瘙痒, 灼熱感을 느끼게 되는데, 症狀의 偏重에 따라 臨床의으로 濕熱型의 경우는 身體의 下部에 많이 發生하며 瘙痒과 水疱, 膿疱, 糜爛, 滲出, 局限性水腫 등이, 風熱型의 境遇는 身體의 上部에 많이 發生하며 紅斑, 丘疹, 斑疹, 境界淸, 灼熱, 瘙痒 등이 爲主가 된다⁴⁰⁾.

本 實驗에 使用된 金黃散의 個別 藥物의 效能을 살펴보면 天花粉은 清熱 消炎 解毒 止痒 排膿의 效能이 있어 瘡瘍 癰腫 등을 治療하며, 大黃은 瀉火 攻積 涼血 化瘀하고 殺菌 消炎 解毒 活血 消腫 作用이 있어 濕疹 火傷 瘡癤 疔毒의 初期에 發赤 腫痛할 경우를 治療한다. 黃栢은 清熱 瀉火 解毒 하고 抗菌 消炎 解熱作用 및 黃色葡萄狀球菌 連鎖狀球菌 赤痢菌 大腸菌 肺炎球菌 등에 抗菌하는 作用이 있고 多種類의 病原性皮膚真菌에 대하여 抑制作用이 있어 瘡瘍 濕疹 痔瘡 등을 治療한다. 姜黃은 行氣 破血 散瘀 止痛하고 黃色葡萄狀球菌에 대하여 抗菌作用 및 皮膚真菌에 대하여 抑制作用이 있으며 打撲傷 癰腫 등을 治療한다. 白芷는 消腫 排膿 解毒 止痛하고 티푸스菌 파라티푸스菌 赤痢菌 및 皮膚真菌을 抑制하며 蛇咬傷 乳癰 疥癬

疥癩 面皰 등을 治療한다. 天南星은 燥濕 化痰 消腫 散結하고 消腫 消炎 止痛하며 咬蛇傷 癰腫 疔瘡 濕癬 등을 治療한다. 陳皮는 理氣健脾 燥濕化痰 하고 消化腺의 分泌를 促進하여 腸內 氣를 排出하며 血管의 正常的 滲透性을 維持하고 微細 血管의 出血을 防止하는 作用이 있다. 蒼朮은 燥濕健脾 祛風濕하고 消腫 鎮靜 利尿作用이 있고 디프테리아菌 黃色포도상구菌 白色葡萄狀구菌 카타르구菌 및 赤痢菌 肺炎구菌 綠膿菌에 對하여 抑制作用이 있으며 濕疹을 治療한다. 厚朴은 溫中行氣하고 解熱 殺蟲作用 및 赤痢菌 티푸스菌 파라티푸스菌 콜레라菌 綠膿菌 葡萄狀구菌 溶血性連鎖狀구菌 등에 對한 抗菌作用이 있다. 甘草는 補脾益氣 清熱瀉火하고 解毒 抗菌 鎮痛 및 抗알레르기作用이 있다³¹⁻³⁵⁾. 그리하여 大黃, 黃芩, 天花粉은 清熱瀉火, 解毒消腫하고 白芷, 薔黃은 疏風活血止痛하고 南星, 蒼朮, 厚朴, 陳皮, 甘草는 祛濕化痰, 消腫止痛한다.

本 研究에서 著者는 臨床的으로 急性 皮膚 疾患에 使用되어 온 金黃散의 抗알레르기 效果를 檢證하기 위하여 히스타민 遊離 促進 方法인 基本 아미노산 重合體 compound 48/80 處理 및 anti-DNP IgE에 의해 皮膚 아나필락시 反應⁽⁶⁻⁷⁾을 誘發시키고 또한 實驗動物로부터 肥胖細胞를 分離하여 生體外 實驗을 수행하였다.

金黃散의 實驗結果를 살펴보면 肥胖細胞에 對한 非免疫學的 刺戟劑인 compound 48/80을 생쥐의 귓볼에 塗布하여 일으킨 ear swelling 反應이 金黃散의 處理에 依해 濃度依存的으로 抑制되었으며 특히 金黃散 1 mg/ml, 10 μ l를 局所에 塗布하였을 때 有意性있게 抑制되었다(Fig. 1,2).

또한 金黃散은 compound 48/80 處理에 의해 誘導되는 ear swelling 反應시 肥胖細胞 脫顆粒 反應을 濃度依存的으로 抑制시켰다(Fig. 3). 따라서 이러한 結果는 金黃散이 肥胖細胞의 表面에 빠르게 作用하여 化學的 媒介物質 分泌 過程을 妨害하고 있음

을 暗示하고 있다. 즉 金黃散은 皮膚疾患 治療를 위한 理想的인 效果인 細胞膜을 安定化시켜 脫顆粒 反應을 抑制하는 것으로 思料된다.

金黃散은 腹腔肥胖細胞에서의 compound 48/80에 依한 히스타민 放出을 濃度依存的으로 抑制시켰다(Fig. 4,5). 그 機作은 compound 48/80이 直接的으로 G-proteins를 活性化하는 것을 證明한 實驗이 확인되었고⁷²⁻⁷⁴⁾, Tasaka 등 역시 compound 48/80은 細胞膜의 攝動(perturbation)에 依한 脂質二重膜의 透過性을 增加시킨다고 報告했다⁷⁴⁾. 이러한 結果들은 肥胖細胞膜의 透過性 增加는 細胞로부터 媒介體 分泌를 위한 基本的인 科程임을 暗示하고 있어 藥物에 依한 皮膚 疾患을 일으키는 原因物質을 放出하는 肥胖細胞膜 安定化는 皮膚 疾患의 豫防 및 治療를 위한 效果的인 方法이 될 것으로 思料된다.

金黃散을 皮膚塗布시 Anti-DNP IgE의 局所의 皮內注射 以後에 抗原(DNP-HSA)의 靜脈內注射에 依한 受動 皮膚 아나필락시 反應이 抑制되었고(Table 1), 金黃散을 受動 皮膚 아나필락시 反應을 일으킨 局所 皮膚 部位에 皮內注射하여 局所 아나필락시 反應을 抑制시켰으며(Table 2). 또한 腹腔 肥胖細胞에서 anti-DNP IgE에 의해 誘導되는 히스타민의 放出을 抑制시켰다(Fig. 6).

以上的 結果는 金黃散이 急性 皮膚疾患 및 急性 알레르기 疾患에 活用되어온 實驗의 根據가 되며, 앞으로 알레르기 疾患의 治療를 위한 活用法이 계속 研究되어야 할 것으로 思料된다.

V. 結 論

實驗動物모델을 利用하여 金黃散의 急性 皮膚疾患에 對한 抗알레르기 效果를 檢證한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. Compound 48/80에 의해 誘導되는 ear swelling 反應이 金黃散의 處理에 의해 濃度依存的으로 抑制되었다.

2. 金黃散의 處理에 의해 Compound 48/80에 의한 ear swelling 反應時 肥胖細胞의 脫顆粒 反應이 顯著히 抑制되었다.

3. 金黃散의 處理에 의해 腹腔 肥胖細胞로 부터 히스타민 放出量이 濃度依存的으로 抑制되었다.

4. 金黃散의 皮膚 塗布에 의해 IgE 수용체를 媒介로 하는 典型的인 皮膚 아나필락시 反應이 顯著히 抑制되었다.

5. 金黃散은 局所 皮內 投與에 의해서도 皮膚 아나필락시 反應을 有意性있게 ($P < 0.05$) 抑制시켰다.

以上の 結果로 미루어 보아 金黃散은 急性 皮膚 알레르기 疾患, 즉 韓醫學에서의 血風瘡, 漆瘡, 濕疹, 火赤瘡, 奶癬, 濕淫瘡 등의 急性期에 有效하게 活用될수 있을 것으로 思料된다.

參考文獻

1. 柳志允 : 外科·皮膚科의 辨證論治, 서울, 書苑堂, 201, 1988.
2. 康秉秀 : 韓方臨床알레르기, 서울, 成輔社, p.13, 70, pp.22-23, 64-68, 187- 201, 369-370, 375-376, 1988.
3. 醫學教育研修院 : 家庭醫學, 서울, 서울대학교출판부, p.684, pp.248-250, 604-607, 612-613, 1988.

4. 李淵台 : 最新免疫學, 서울, 集文堂, pp.27-28, 367-388, 1982.
5. 丁圭萬 : 알레르기와 韓方, 서울, 도서출판 第一路, p.31, pp.15-19, 25-26, 98-102, 108-111, 1990.
6. 康哲英 : 알레르기의 免疫學的 背景, 大韓小兒科學會誌, 21:3-7, 1978.
7. 김세종 : 免疫學, 서울, 高麗醫學, pp.260-265, 1994.
8. 陣實攻 : 外科正宗, 台北, 旋風出版社, p.14, 15, 1984.
9. 文希柱 : 基本免疫學, 서울, 대학서림, pp.133-137, 1992.
10. 서울대학교의과대학 : 免疫學, 서울, 서울대학교출판부, pp.193, 135-137, 1989.
11. 朴承成 : 醫學免疫學, 서울, 대학서림, pp.65-78, 1982.
12. 李文鎬 : 內科學, 서울, 博愛出版社, pp.1996-1998, 1977.
13. 鄭泰浩 : 免疫學 講義, 대구, 慶北大學校出版部, pp.256-280, 1993.
14. 하대유 외 : 그림으로 본 면역학, 서울, 高文社, pp.279-281, 1994.
15. 吳贊鎬 譯 : 新免疫學入門, 서울, 地球文化社, pp.250-253, 1995.
16. 陣言 : 三因極一病證方論, 北京, 人民衛生出版社, pp.217-218, 1982.
17. 유만식 : 病態生理學, 서울, 희성출판사, pp.389-391, 1990.
18. 大韓皮膚科學會 : 皮膚科學, 서울, 麗文閣, pp.17-20, 29-35, 1990.
19. 蘇元方 : 諸病源候論, 臺中, 昭人出版社, pp.18-20, 1974.
20. 戴思恭 : 證治要訣, 傳方, 中醫免疫思想急成就, 中醫雜誌(25)11, 中國, p.56, 1884.
21. 李尙仁 外 : 韓方治療劑의 標準化規格 統一

- 研究, 서울, 保健社會部, 1981.
22. 吳謙 : 醫宗金鑑, 서울, 大成文化社, p.73, 74, 414, 417, 422, 1983.
23. 游士勳, 張錦濤 : 實用中醫方劑學, 台北, 樂羣出版公司, p.488-499, 1991.
24. 上海中醫學院 : 中醫外科學, 上海, 商務印書館, p.37, pp.9-12, 38-41, 43- 51, 53-58, 60-67, 1976.
25. 顧伯康 등 : 中醫外科學, 上海, 上海科學技術出版社, p.46-83, 1986.
26. 周麟德 : 알기쉬운 御纂醫宗金鑑 外科 皮膚과, 上海, 商務印書館, p.80, 81, 1977.
27. 江克明, 包明蕙 : 方劑大辭典, 서울, 醫聖堂, p.471, 472, 663, 1991.
28. 顧伯華外 : 實用中醫外科學, 上海, 上海科學出版社, pp.14-18, 1986.
29. 정우열 : 韓方病理學, 전주, 삼진사, pp.51-55, 1985.
30. 康哲榮 : 알레르기疾患의 診斷과 治療, 서울, -朝閣, p.222, 241, 253, 269, 287, 1987.
31. 李暎鍾 : 黃芩의 採取時期에 따른 成分定量과 效能에 關한 研究, 慶熙大學校大學院, 1986.
32. 顧伯康 外 : 東洋醫學叢書 VIII, 上海, 上海科學技術出版社, pp.137-140, p.143, 146, 1990.
33. 陣存仁 : 圖解漢方醫藥大事典, 松獄出版社, p.12, 13, 46, 47, 50, 51, 96, 97, 134, 135, 150, 151, 176, 177, 198, 199, 258, 259, 296, 297, 1990.
34. 白允基 : 現代本草學, 서울, 高文社, p.123, 124, 236, 237, 251, 252, 281, 384, 408, 409, 424, 448, 451, 455, 1975.
35. 中民教 : 原色臨床本草學, 서울, 永林出版社, p.283, 284, 312, 313, 380, 381, 393, 394, 414, 415, 456, 457, 463, 464, pp.175-177, 506-508, 624-626, 1988.
36. 蘇元方 : 諸病源候論, 臺北, 集文書局, p.353, 354, 1982.
37. 李 挺 : 醫學入門, 서울, 大成文化社, p.280, 281, 1984.
38. 科學百科辭典綜合出版社篇 : 東醫學辭典, 서울, 도서출판까지, p.989, 1045, 1173, 1180, pp.1194-1195, 1990.
39. 大韓病理學會篇 : 病理學, 서울, 高文社, pp.14-19, 1989.
40. 陸青節 : 萬病醫學顧問, 臺北, 東方書店, pp.776-778, p.1189, 1978.
41. 崔圭東 : 銀花甘草湯과 加味方이 抗알레르기, 解熱, 消炎, 鎮痛效果에 미치는 影響, 大韓韓方外官科學會誌, 6:15, 1993.
42. 金蕙靜 : 清肌散의 效能에 關한 實驗的 研究, 서울, 慶熙大學校大學院, 1990.
43. 李東鉉 : 防風通聖散 및 防風通聖散加味方이 抗알레르기와 免疫反應에 미치는 影響, 서울, 慶熙大學校大學院, 1990.
44. 金中鎬, 蔡炳允 : 消風散과 加味消風散이 免疫反應 및 抗알레르기에 미치는 影響, 大韓韓方外官科學會誌, 4:13, 1991.
45. 尹成傑 : 黃連解毒湯加味方에 依한 免疫글로불린E 媒介性 아나필락시의 抑制, 익산, 圓光大學校大學院, 1996.
46. 金秀晶, 金中鎬, 蔡炳允 : 消風痒除湯이 抗알레르기 및 鎮痛, 消炎效果에 미치는 影響, 大韓韓方外官科學會誌, 14:1-13, 1993.
47. 李廷淑, 盧石善 : 加味清心蓮子飲 煎湯液이 抗알레르기반응과 Mouse이 免疫細胞機能에 미치는 影響, 大韓韓方外官科學會誌, 6:31-52, 1993.
48. 李在媛 : 仙方敗毒湯이 抗알레르기 作用에 미치는 影響, 서울, 慶熙大大學院, 1989.
49. 徐晚瑄 : 龍膽瀉肝湯 및 龍膽瀉肝湯加味方의 抗알레르기에 對한 實驗的 效果, 익산, 圓光大學校大學院, 1989.
50. 池鮮漢 : 東醫皮膚科學, 一中社, pp.10-12, 1996.
51. 周 珉 : 聖濟總錄, 北京, 人民衛生出版社, pp.1557-1559, 1610-1611, 1995.

52. 中國中醫研究員：中醫症候鑑別診斷學，北京，人民衛生出版社，pp.515-519, 1987.
53. Galli, S. J. : New concepts about the mast cell. *N. Engl. J. Med.* 328, 257-265, 1993.
54. Ishizaka, K. : Basic mechanism of immediate hypersensitivity reactions. *N. Engl. J. Med.* 317, 30-34, 1987.
55. Serafin, W. W., and Austen, K. F. : Mediators of immediate hyper- sensitivity reactions. *N. Engl. J. Med.* 317, 30-34, 1987.
56. DiBacco R. S. and DeLeo V. A. (1982) Mastocytosis and the mast cell. *J. Am. Acad. Dermatol.* 7, 709.
57. Wasserman S. I. and Marquardt D. L. (1988) *Anaphylaxis in Allergy: Principles and Practice.* 3rd ed. St. Louis: C. V. Mosby Co.
58. Kim H. M., Hirota S., Chung H. T., Ohno S., Osada S., Ko K. I., Kim J. B., Kitamura Y. and Nomura S. (1994) 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.
59. Dombrowicz D., Flamand V., Brigman K. K., Koller B. H. and Kinet J. P. (1993) Abolition of anaphylaxis by targeted disruption of the high affinity immunoglobulin E receptor α chain gene. *Cell* 75, 969.
60. Martin T. R., Ando A., Takeishi T., Katona I. M., Drazen J. and Galli S. J. (1993) Mast cells contribute to the changes in heart rate, but not hypotension or death, associated with active anaphylaxis in mice. *J. Immunol.* 151, 367.
61. Lee Y. M., Kim D. K., Kim S. H., Shin T. Y. and Kim H. M. (1996) Antianaphylactic activity of *Poncirus trifoliata* fruit extract. *J. Ethnopharmacol.* 54, 77.
62. Petersen L. J., Mosbech H. and Skov P. (1996) 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.
63. 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).
64. Chand N., Pillar J., Diamantis J., Perhach J. R. and Duane Sofia R. (1983) Inhibition of calcium ionophore (A23187) stimulated histamine release from rat peritoneal mast cells by azelastine : Implications its mode. *Eur. J. Pharmacol.* 96, 227.
65. Takei M., Umeyama A., Shoji N., Arihara S. and Endo K. (1995) Mechanism of inhibition of IgE dependent histamine release from rat mast cells by penasterol and penasterone. *J. Pharm. Sci.* 84, 223.
66. Ohmori Y., Mo M., Kishi M., Mizutani M., Katada T. and Konishi H. (1995) Antiallergic constituents from Oolong Tea Stem. *Biol. Pharm. Bull.* 18, 683.
67. Baltzly R., Buck J. S., De Beer E. J. and Webb F. S. (1949) A family of long acting depressors. *J. Am. Chem. Soc.* 71, 1301.
68. Kanemoto T., Kasugai T., Yamatodani A., Ushio H., Mochizuki T. K., Kimura M., Nishimura M. and Kitamura Y. (1993) Supernormal histamine release and normal cytotoxic activity of beige rat mast cells with giant granules. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 100, 99.
69. Yurt R. W., Leid R. W. and Austen K. F. (1977) Native heparin from rat peritoneal mast cell. *J. Biol. Chem.* 252, 518.
70. Shore P. A., Burkhalter A. and Cohn V. H. (1959) A method for fluorometric assay of histamine in

- tissues. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 127, 182.
71. Katayama S., Shionoya H. and Ohtake S. (1978) 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.
72. Mousli M. C., Bronner C., Landry Y., Bockaert J. and Rouot B. (1990) Direct activation of GTP-binding regulatory proteins (G proteins) by substance P and compound 48/80. *FEBS Lett.* 259, 2602.
73. Mousli M. C., Bronner C., Bockaert J., Rouot B. and Landry Y. (1990) Interaction of substance P, compound 48/80 and mastoparan with subunit C-terminal of G protein. *Immunol. Lett.* 25, 3558.
74. Tasaka K., Mio M. and Okamoto M. (1986) Intracellular calcium release induced by histamine releasers and its inhibition by some antiallergic drugs. *Ann. Allergy* 56, 4649.