

靑黛散에 의한 皮膚 아나필락시 反應의 抑制

金 辰* · 金鍾翰** · 金南權** · 林圭庠**

ABSTRACT

Suppression of Skin Anaphylactic Reaction by *Chungdaesan*

Kim Jin · Kim Jong-han · Kim Nam-kwen · Lim Gyu-sang

The aim of this study was to investigate the effects of Chungdaesan(CDS) by various administration routes on skin anaphylactic reaction. The most classic and popular skin reaction in vivo is passive cutaneous anaphylaxis(PCA). In this study, therefore, the author investigated the effect of CDS on PCA reaction activated by anti-dinitrophenyl immunoglobulin E antibody. The results showed that CDS potently suppressed orally, topically, intraperitoneally, and intradermally administered. However, it did not show suppressive activity when intravenously administered. In addition CDS significantly inhibited anti-DNP IgE induced mast degranulation in mice skin. Moreover, CDS suppressed anaphylactic histamine release from mast cells induced by anti-dinitrophenyl immunoglobulin E antibody. These results indicate that CDS suppresses the PCA reaction by stabilization of mast cells in vivo and in vitro and also suggest that the differential activity following administration routes may be caused by the difference of bioavailability.

* 圓光大學校 大學院 韓醫學科

** 圓光大學校 韓醫科大學 外官科學教室

I. 緒 論

靑黛散은 《中醫外科學講義》¹⁰⁾에 처음 收載된 處方으로, 靑黛, 石膏, 滑石, 黃柏으로 構成되었으며, 收濕止痒 清熱解毒의 效能으로 一般皮膚病의 疥癬痒痛出水를 治療하는 外用藥으로 活用된 以來, 많은 醫家들^{24,69-111,522,27)}에 의해 使用되어 왔다.

이 處方은 浸淫瘡, 濕瘡, 脚氣瘡, 旋耳瘡, 癩瘡, 四癩風, 胎癩瘡, 腎囊風, 面遊風, 血風瘡 등을 包含하는 濕疹과, 漆瘡, 背癩風, 馬桶癬 등을 包含하는 接觸性皮膚炎 및 藥物性皮膚炎 등에 多樣하게 應用되었는데¹⁰⁾, 이는 모두 皮膚 allergy 反應으로 볼 수 있다.⁹⁾

알레르기란 免疫과 同一한 機轉으로, 外部에서 侵入하는 微生物, 同種의 組織이나 體内に 생긴 不必要한 産物 등과 特異하게 反應하여 抗體를 만들며 이것을 排除하여 그 個體의 恒常性を 維持하는 現狀으로 宿主에게 有益하게 作用하는 경우를 免疫이라 하며 抗原 抗體反應으로 生體에 나타나는 異常反應이 非正常的으로 增加되어 生體에 대해 有害한 作用을 하는 것을 알레르기라 한다.³³⁾

Allergy 反應중 第1型 過敏反應의 典型的인 實驗 모델인 受動 皮膚 아나필락시(passive cutaneous anaphylaxis) 反應은 肥滿細胞의 表面에 存在하는 IgE 收容體(FcεRI)를 媒介로 히스타민 등의 化學的 媒介物質이 急速히 放出되어 일어나는 皮膚疾患의 臨牀的 症狀과 類似한 反應이다³⁴⁻³⁹⁾. 아나필락시 反應을 일으키는 原因物質로는 各種 抗生劑, 꽃가루, 곰팡이, 血液製品, 飲食物, 各種 公害物質등 우리 생활 주변에 있는 거의 모든 것이 該當된다^{1,2,30)}.

皮膚 allergy에 대한 文獻研究로, 金^{35,36)}이 接觸性 皮膚炎, 曹³⁷⁾의 浸淫瘡에 관한 報告가 있으며, 實驗的 研究로, 金³³⁾이 升麻葛根湯加味方, 金³⁴⁾이 消風 痒除湯, 金³¹⁾이 消風散과 加味消風散, 張³⁸⁾이 鬼箭

羽水鍼, 崔⁴⁰⁾가 銀花甘草湯과 加味方에 의한 抗알레르기에 대한 效果를 報告한 바 있으나, 靑黛散에 의한 實驗的 報告는 접하지 못했다. 그러므로 靑黛散을 皮膚疾患중 多樣한 allergy 疾患에 應用해 보고자 實驗動物모델을 利用하여 靑黛散이 皮膚 아나필락시 反應에 미치는 效果를 研究하였다.

한편 受動 皮膚 아나필락시 反應은 皮膚組織에서 IgE 抗體를 媒介로 하는 가장 一般的인 生體內 實驗모델로써 알려져 있기 때문에, 이에 著者는 多樣한 投與經路에 따라 靑黛散을 投藥하여 藥效를 分析한 結果, 有意性있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 材料

本 研究에 使用한 anti-dinitrophenyl IgE(anti-DNP IgE), DNP-human serum albumin(DNP-HSA), α-minimal essential medium 및 metrizamide 등은 Sigma 회사(Si Louis, MO)로부터 直接 購入하여 使用하였다. 被動的 皮膚아나필락시 實驗을 위한 생쥐(Balb/c)는 大韓實驗動物센터(음성, 충북)에서 購入하여 使用하였다.

2. 藥物의 調劑

本 實驗에 使用한 處方은 《中醫外科學》¹⁰⁾에 準하였으며, 處方의 內容과 用量은 다음과 같다.

韓藥名	生藥名	重量(gr)
靑黛	Indigo Naturalis	60.0
石膏	Gypsum Fibrosum	120.0
滑石	Talcum	120.0
黃柏	Phellodendri Cortex	60.0
Total amount		360.0

藥材는 圓光大學校 韓醫科大學 附屬 韓方病院에서 購入하여 適當量의 蒸溜水를 넣고 70°C에서 5 時間 동안 抽出하였다. 抽出液을 0.45- μ m filter를 利用하여 濾過한 다음 冷凍乾燥하여 4°C에 保管하였다. 乾燥된 抽出物은 生理食鹽水 혹은 Tyrode 緩衝液 A (10mM HEPES, 130mM NaCl, 5mM KCl, 1.4mM CaCl₂, 5.6mM glucose, 0.1% bovine serum albumin)로 實驗直前에 一定한 濃度로 調製하였다.

3. 생쥐 귀에서 受動 皮膚 아나필락시 反應

IgE 依存性 皮膚反應은 anti-DNP IgE를 皮內 注射한 다음 48時間 후에, DNP-HSA를 꼬리 靜脈에 注射하여 일으켰다. 깨끗이 털을 除去한 생쥐 皮膚에 48時間 전에 각 10 μ g씩의 anti-DNP IgE를 皮內 注射했다. 注射部位는 水不溶性 검은색 잉크로 標示했다. DNP-HSA는 phosphate buffer saline에 溶解시킨 0.1mg DNP-HSA/ml에 4% evans blue가 되게 稀釋하여 使用하였다. 靑黛散을 惹起 1時間 전에 經口, 皮膚 塗布, 腹腔內, 靜脈內, 皮內 投與하였다. Evans blue의 量을 定量하기 위하여 惹起 30分 후에 實驗動物을 犧牲시켜 染色된 皮膚部位를 취했다. Evans blue의 量은 Katayama 등³¹⁾의 方法에 의한 1.0N KOH 및 아세톤과 磷酸 混合物로 抽出하여 比色法으로 分析하였다.

4. 脫顆粒 反應 測定 및 肥滿細胞의 數

受動 皮膚 아나필락시 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. 파라핀 포매한 다음, 마이 크로톰을 利用하여 6 μ m 두께로 section하였다. Xylene을 利用하여 파라핀을 除去하고 ethanol을 處

리한 다음, 0.05% toluidine blue로 染色하여 光學顯微鏡으로 觀察하여 細胞周圍에 自由顆粒이 觀察된 肥滿細胞의 脫顆粒으로 看做하였다. 肥滿細胞의 數는 이염성과립을 보이는 細胞質顆粒의 觀察에 의해 동정하였다. 肥滿細胞의 數는 各 檢體의 組織切片부터 세었다.

5. 腹腔肥滿細胞의 分離

Kanemoto 등³²⁾의 方法에 倣하여 생쥐 腹腔 肥滿細胞를 分離하였다. 생쥐를 에테르로 痲醉시킨 후 0.1% gelatin을 含有한 Tyrode buffer B(NaCl, NaHCO₃, KCl, NaH₂PO₄, glucose) 약 20ml를 腹腔內에 注入하고 30秒間 腹壁를 가볍게 맞사지한 후 腹壁 中央線을 조심스럽게 切開하여 腹腔細胞를 含有한 洗滌液을 Pasteur pipette으로 採取하였다. 腹腔細胞를 150 \times g로 10分間씩 3회 反復하여 遠沈시킨 후 上層 浮游液을 버리고 동일 Tyrode buffer B로 再浮游시켰다. 이 細胞浮游液중 肥滿細胞는 22.5% w/v metrizamide를 利用하여 Yurt 등³³⁾의 方法으로 分離 精製하였다.

6. 히스타민 分析

細胞培養 上層液 및 血清중에 있는 히스타민의 定量은 Shore 등³⁴⁾의 方法으로 하였다. 에펜들프 튜브에 試料 500 μ l를 넣고 0.1N-HCl 450 60% 과염소산 溶液 50 μ l를 넣고 混合 후, 遠心分離(1,500rpm, 20min)하여 그 上層液 800 μ l를 5N-NaOH 溶液 500 μ l, 蒸溜水 3ml, n-Butanol 10ml 및 NaCl 1.2g을 混合한 試驗管에 넣고 振蕩 후 遠心分離(2,000rpm, 10min)하였다. Butanol층 8ml를 50ml 試驗管에 넣고 0.1N-HCl 溶液 3ml, n-Heptane 10ml를 가하여 振蕩 후 遠心分離(2,000 rpm, 10min)하였다. 여기에서 얻어진 수층 2ml에 1N-NaOH 溶液 400 μ l와 1% o-Phthaldialdehyde 溶液 100 μ l를 넣고 수욕상(37°C)에서 3分 동안 反應시킨 다음, 3N-HCl 溶液 200 μ l를 넣고 混合 후 2 分동안 放置하여 spectrofluorometer(λ_{ex} =360nm, λ_{em} =

440nm)로 螢光度를 測定하였다.

히스타민 遊離 抑制率(%)은 다음과 같이 계산하였다.

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{(\text{藥物을 附加하지 않았을 때의 히스타민量} - \text{藥物을 附加하였을 때의 히스타민量}) \times 100}{\text{藥物을 附加하지 않았을 때의 히스타민量}}$$

7. 統計學的 分析

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

III. 實驗 成績

1. 靑黛散의 經口 投與에 의한 皮膚 아나필락시 反應 抑制 效果

靑黛散을 經口 投與하여 皮膚 아나필락시 反應에 대한 效果를 분석하였다. Fig. 1은 皮膚 아나필락시 反應 惹起 1時間 전에 多樣한 用量의 靑黛散을 經口 投與했을 때의 結果이다. 靑黛散은 用量 依存的으로 受動 皮膚 아나필락시 反應을 抑制했다. 특히 靑黛散 1.0mg/g을 經口 投與했을 때는 96.4%의 抑制率을 나타냈다. Fig. 1A는 靑黛散 投與에 의한 evans blue의 變化量을, Fig. 1B는 靑黛散 投與에 의한 受動 皮膚 아나필락시 反應 抑制率을 나타냈다.

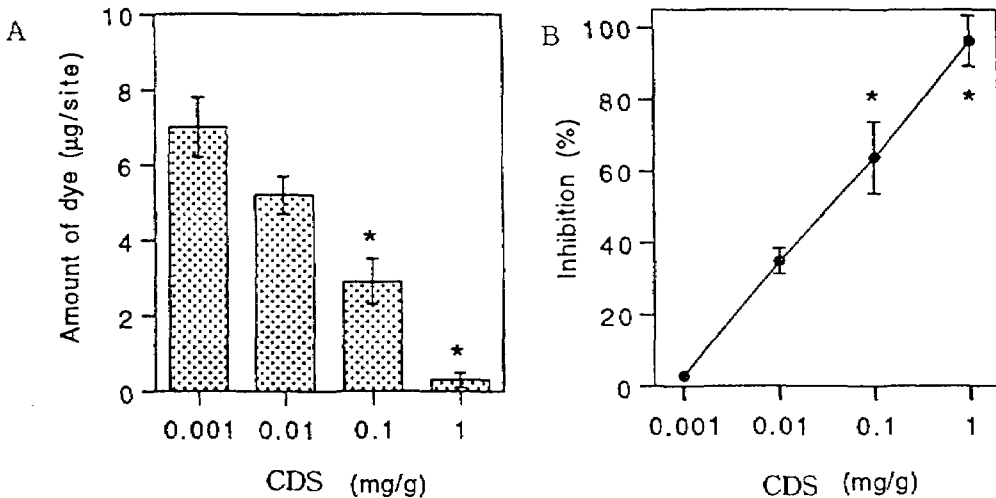


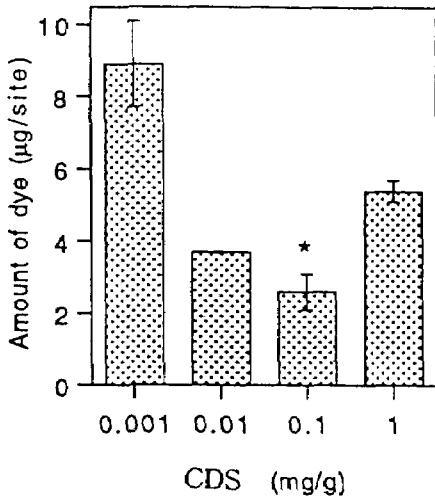
Fig. 1 Effect of CDS on 48 h homologous passive cutaneous anaphylaxis in mice. CDS was administered orally 1 h prior to challenge with antigen. A : Changes of amount of evans blue by CDS treatment. B : Changes of inhibition rate(%) of evans blue by CDS treatment. Each value represents the mean ± S.E. of 3 independent experiments. *P < 0.05 : Significantly different from the control(saline value).

2. 靑黛散의 皮膚 塗布에 의한 皮膚 아나필락시 反應 抑制 效果

靑黛散을 아나필락시 反應을 일으킨 생쥐 皮膚에 局部的으로 塗布하여 그 效果를 實驗한 結果,

靑黛散은 0.1mg/g의 濃度에서 最高 抑制率(70.3%)을 나타냈다. 그러나 靑黛散 1.0mg/g의 濃度에서는 39.3%로 오히려 抑制率이 낮아졌다(Fig. 2).

A



B

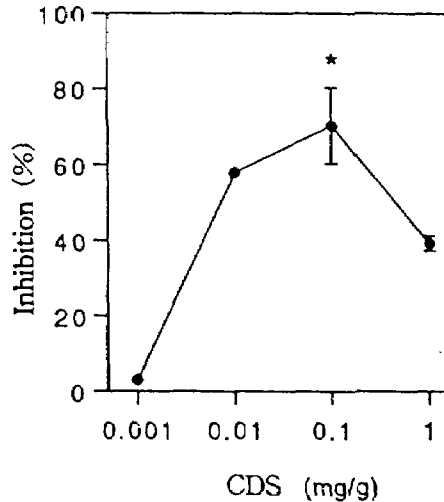


Fig. 2. Effect of CDS on 48 h homologous passive cutaneous anaphylaxis in mice. CDS was applied topically 1 h prior to challenge with antigen. A : Changes of amount of evans blue by CDS treatment. B : Changes of inhibition rate(%) of evans blue by CDS treatment. Each value represents the mean \pm S.E. of 3 independent experiments. *P < 0.05 : Significantly different from the control(saline value).

3. 靑黛散의 腹腔內 注射에 의한 皮膚 아나필락시 反應 抑制 效果

靑黛散의 腹腔內 投與에 의한 生體內에서 生物學的 活性度를 檢討하기 위한 實驗을 計劃하였다. 抗原에 의한 惹起 1時間 전에 靑黛散을 腹腔內 注射하여 實驗한 結果, 靑黛散은 用量依存的으로 皮膚 아나필락시 反應을 抑制했다. 腹腔內 投與에 의한 靑黛散의 效果는 0.01-1.0mg/g의 濃度에서 모두 有意性 있는 結果를 나타냈다(Fig. 3).

4. 靑黛散의 靜脈內 注射에 의한 皮膚 아나필락시 反應 抑制 效果

腹腔內 注射에 의한 靑黛散의 生體內 藥物 活性이 높게 나타났기 때문에 靑黛散의 靜脈內 投與에 의한 生物學的 活性를 檢討했다. 抗原 惹起 1時間 전에 靑黛散을 꼬리 靜脈에 注射하여 同 方法으로 實驗하였으나 Fig. 4에 보인 것 처럼 靑黛散은 皮膚 아나필락시 反應을 抑制시키지 못하였다. 오히려 靑黛散의 靜脈內 投與에 의해 反應이 若干 增加하는 傾向을 나타냈다.

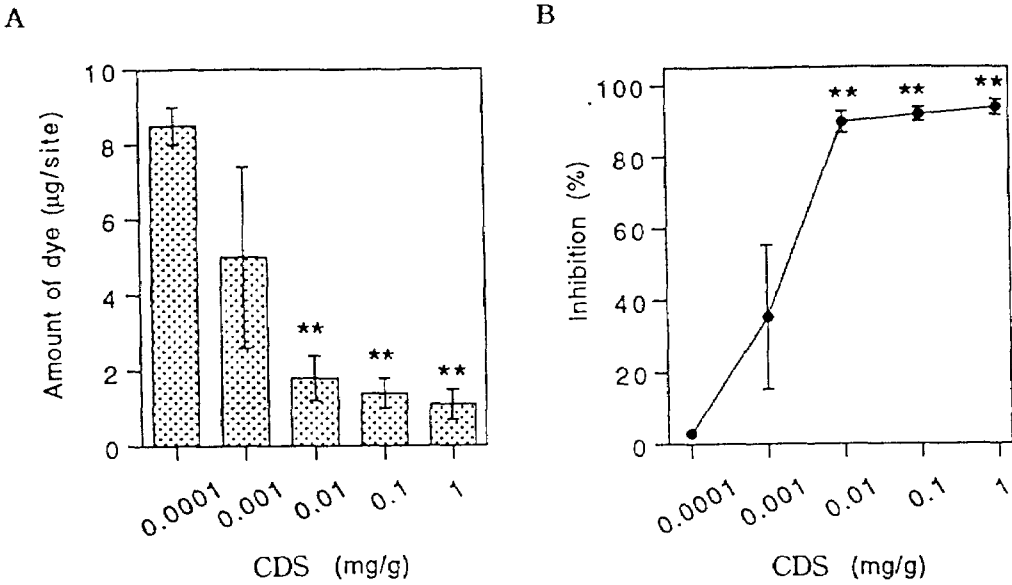


Fig. 3 Effect of CDS on 48 h homologous passive cutaneous anaphylaxis in mice. CDS was administered intraperitoneally 1 h prior to challenge with antigen. A : Changes of amount of evans blue by CDS treatment. B : Changes of inhibition rate(%) of evans blue by CDS treatment. Each value represents the mean \pm S.E. of 3 independent experiments. **P < 0.01 : Significantly different from the control (saline value).

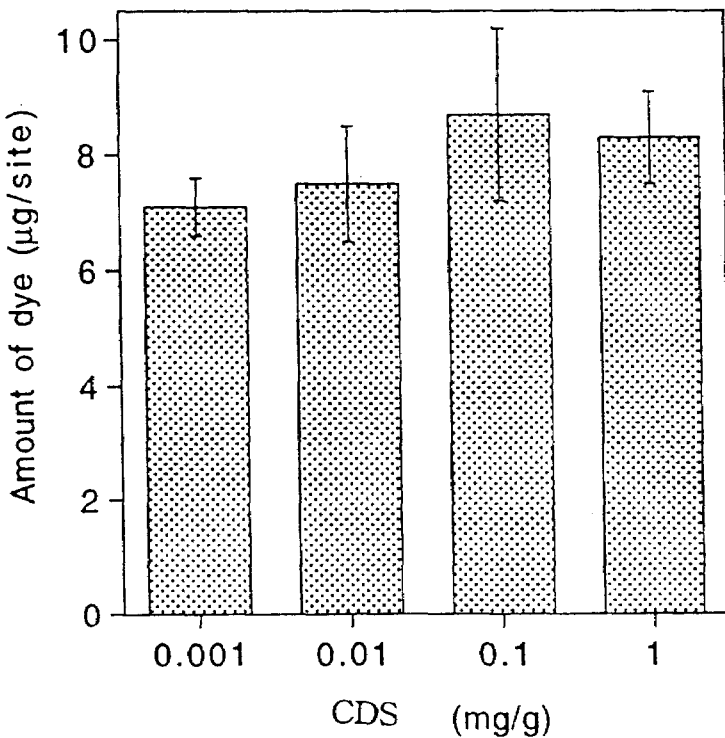


Fig. 4 Effect of CDS on 48 h homologous passive cutaneous anaphylaxis in mice. CDS was administered intravenously 1 h prior to challenge with antigen.

5. 靑黛散의 皮內 注射에 의한 皮膚 아나필락시 反應 抑制 效果

靑黛散을 아나필락시 反應을 일으킨 생쥐 皮膚에 皮內 注射하여 그 效果를 實驗한 結果, 靑黛散

은 用量依存的으로 反應 抑制 效果를 나타냈다. 靑黛散 0.1-1.0mg/g의 濃度에서 有意性있게 皮膚 아나필락시 反應을 抑制시켰다. 특히 靑黛散 1.0mg/g의 濃度에서는 91.57%까지 抑制시켰다(Fig. 5).

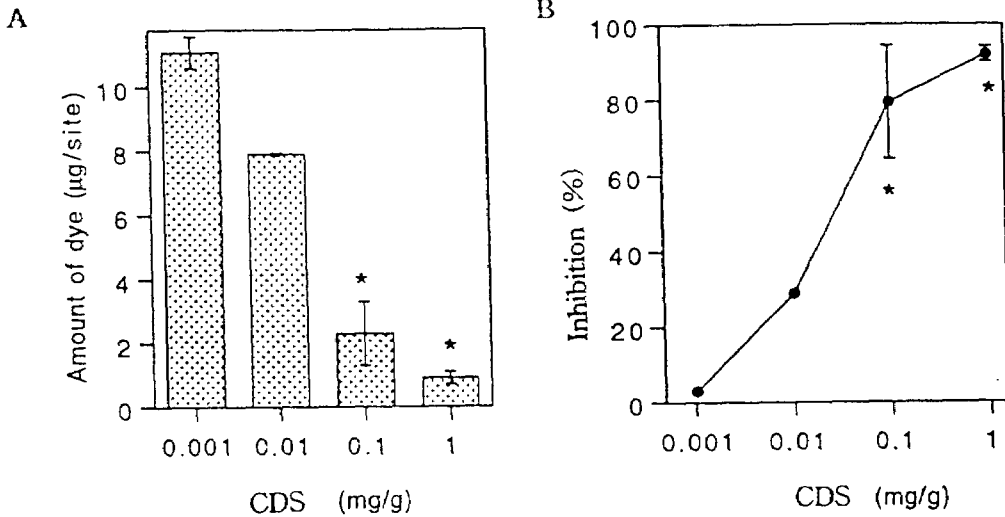


Fig. 5 Effect of CDS on 48 h homologous passive cutaneous anaphylaxis in mice. CDS was administered intradermally 1 h prior to challenge with antigen. A : Changes of amount of evans blue by CDS treatment. B : Changes of inhibition rate(%) of evans blue by CDS treatment. Each value represents the mean \pm S.E. of 3 independent experiments. *P < 0.05; Significantly different from the control (saline value).

6. 靑黛散에 의한 皮膚組織內 肥滿細胞 脫顆粒 反應 抑制 效果

受動 皮膚 아나필락시 反應時에 유도되는 肥滿細胞 脫顆粒 反應에 미치는 靑黛散의 效果를 分析하였다. Fig. 6에 나타난 것 처럼 皮膚에 塗布한 靑黛散은 皮膚에 存在하는 肥滿細胞로 부터 脫顆粒 反應을 抑制하는 樣相을 나타냈다. 그러나 아나필락시 反應時, 靑黛散의 局所 塗布에 의한 皮膚組織內 肥滿細胞의 數에 變化를 미치지 못했다(data is not shown).

7. 靑黛散에 의한 肥滿細胞로 부터 히스타민 放出 反應 抑制 效果

靑黛散이 標的細胞인 肥滿細胞로 부터 히스타민의 放出을 抑制하는 지를 實驗하였다. 豫想하던 바와 같이 靑黛散은 腹腔內에 있는 肥滿細胞로 부터 히스타민의 放出을 用量依存的으로 抑制했다. 靑黛散 1mg/ml의 濃度에서는 72.8%의 抑制率을 나타냈다(Fig. 7).

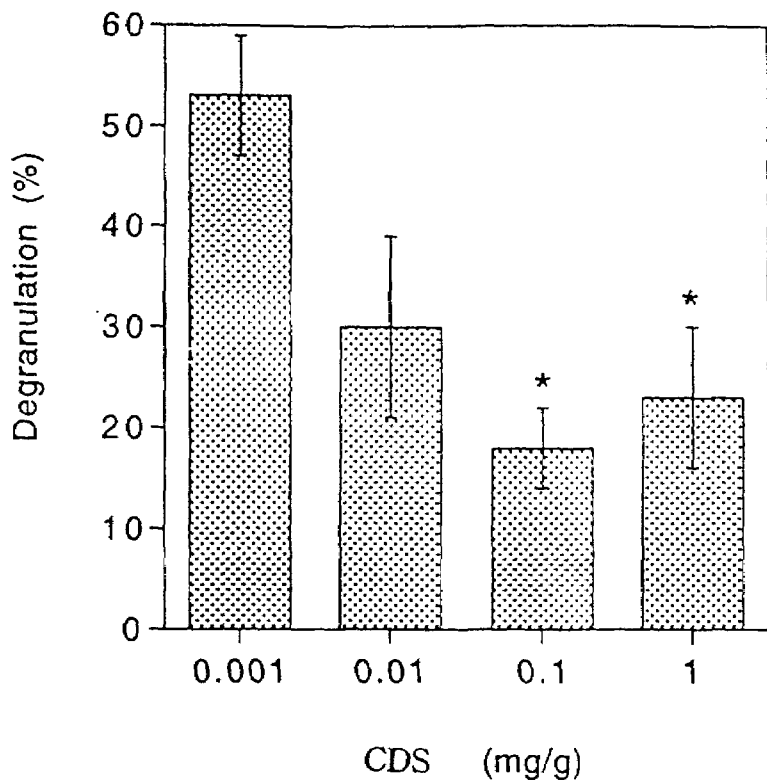


Fig. 6 Anti-DNP IgE-induced mast cell degranulation inhibition(%) in CDS treated mice. CDS was applied topically 1 h prior to challenge with antigen.

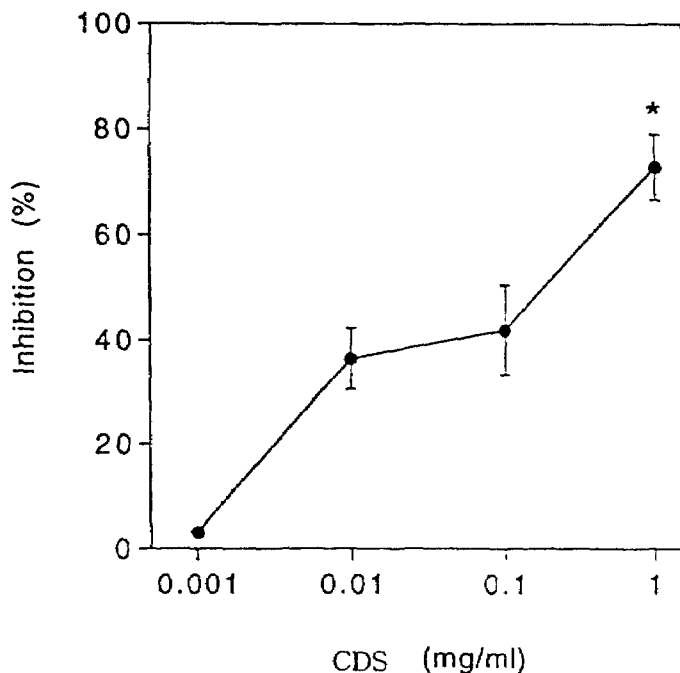


Fig. 7 Effect of CDS on histamine release from mouse peritoneal mast cells induced by anti-DNP IgE and DNP-HSA. Mast cell suspensions(2×10^5 cells/ml) were pre-incubated with anti-DNP IgE($1\mu\text{g/ml}$) for 16 h at 37°C before the addition of CDS. The cells were pre-incubated with CDS(10 min), and then treated with the DNP-HSA ($0.1\mu\text{g/ml}$). Each value represents the mean \pm S.E. of 3 independent experiments. * $P < 0.05$: Significantly different from the control(saline value).

IV. 考 察

靑黛散은 韓方 臨床의 領域에서 “疔腫痒痛出水方”으로 一般的인 皮膚疾患의 治療에 麻油, 彩油等에 加어서 사용하거나 冷水에 加어서 外用藥으로 사용하여 왔다.^{2,3,9-11,15,16,26,27)}

靑黛散의 種類는 6種이 있다. 《顛顛經》의 靑黛散은 靑黛, 細辛, 藜蘆, 黃連, 瓜蒂, 地龍, 朱砂, 麝香으로 構成되어 小兒鼻流涕瀉 或鼻下赤痒을, 《太平聖惠方》의 靑黛散은 靑黛, 朱砂, 雄黃, 附子, 藜蘆, 胡黃連, 細辛, 麝香, 白芷, 黃芩, 荳蔻子로 構成되어 小兒疳痢 眼口鼻痒을, 靑黛, 鉛粉, 黃連, 麝香, 蟾酥, 赤石脂, 訶子로 構成되어 小兒疳痢不止 下部發痒을, 《雜病源流犀燭》의 靑黛散은 黃連, 黃柏, 芒硝, 靑黛, 朱砂, 雄黃, 生黃, 硼砂, 冰片 薄荷로 構成되어 重舌을, 《兒科學》의 靑黛散은 靑黛, 黃連, 兒茶, 人中白, 薄荷, 硼砂, 甘草, 冰片으로 構成되어 口瘡을, 《中醫外科學》의 靑黛散은 靑黛, 石膏, 滑石, 黃柏으로 構成되어 細末하거나 麻油에 加어서 外用藥으로 一般皮膚病을 治療하였다.⁴⁾

本 實驗에 使用한 靑黛散은 《中醫外科學講義》¹⁶⁾에 처음으로 收載된 處方으로, 靑黛 : 石膏 : 滑石 : 黃柏이 1 : 2 : 2 : 1로 構成되었으며 各 藥物의 性味와 效能을 살펴보면, 靑黛는 鹹, 寒, 無毒하고 清熱解毒, 涼血消腫하며, 石膏는 辛, 甘, 寒, 無毒하고 清熱降火, 除煩止渴하며, 滑石은 甘, 淡, 寒, 無毒하고 清熱利濕, 外用清熱收濕하며, 黃柏은 苦, 寒, 無毒하고 清熱燥濕, 瀉火解毒하는 作用이 있다.^{5,7,14,16-20,21,23,32)} 그러므로 이 處方은 清熱解毒 收濕止痒하는 效能으로 疔腫痒痛出水하는 皮膚疾患에 使用되고 있다.

靑黛散의 現代藥理作用을 살펴보면, 靑黛는 抗菌作用이 있고, 黃柏은 痢疾桿菌, 傷寒桿菌, 葡萄狀球菌, 溶血性連鎖狀球菌 등에 廣範圍한 抗菌作用이 있으며, 外用時에는 局部의 充血을 減少시키고

皮下出血의 吸收을 促進하는 作用이 있으며, 滑石은 創傷面에 被膜을 形成해서 外部 刺戟을 防止함과 同時에 分泌된 粘液을 吸收하여 結痂의 形成을 促進하고, 石膏는 收斂, 制泌作用으로 潰瘍, 濕疹, 火傷 등을 治療한다. 以上으로 보아 本方은 抗菌, 消炎, 收斂, 制泌 등의 效果로 濕性 皮膚病의 治療에 活用할 수 있다.⁴⁰⁾

外用藥으로 使用된 靑黛散은 濕疹의 範圍에 包舍된다고 볼 수 있는 浸淫瘡, 濕瘡, 脚氣瘡, 旋耳瘡, 癩瘡, 四疔風, 胎歛瘡, 腎囊風, 面遊風, 血風瘡 등^{8,9,16,21,25,30)}에 使用되었다. 濕疹은 外因, 內因 및, 不內外因으로 생기는데 脾胃의 障로로 濕이 盛하여 皮毛에 몰린데다가 風邪나 濕熱邪가 侵入하여 營衛가 調和되지 못할 때 생기거나, 經脈에 濕熱이 몰려서 氣血循環이 障로된데다 外感邪氣가 侵犯하여 생긴다.^{8,9,16,25,30)} 또한 濕疹은 濕熱이 爲主가 되는 急性期와 血虛를 隨伴하는 慢性期로 나눌 수 있는데, 靑黛散은 주로 急性期에 滲出液이 若干 減少하는 時期에 麻油에 加어서 抹는다.^{49,16,25,30)}

漆瘡, 瘡癩風, 馬桶癬은 어떤 物質에 接觸했을 때 過敏反應으로 發生하는 것으로 接觸性皮膚炎에 該當된다고 볼 수 있다.^{8,16,24,25,25,30)} 漆瘡^{12,21,25,30,31)}은 “稟性畏漆 皮毛腠理不密 感受漆氣辛熱之毒而成”하고, 瘡癩風^{15,23)}은 “稟賦不耐 稟毒之氣蘊于肌膚而成”하며, 馬桶癬^{16,24)}은 “稟性不耐 接觸新漆的馬桶 外受漆氣辛熱之毒 內蘊濕邪鬱于皮膚所致”이다. 이는 人體가 過敏한 狀態에서 皮毛腠理가 緊密하지 못한데 어떤 物質이 接觸하여 皮膚가 損傷을 받아 邪熱과 氣血의 相搏으로 發生하는 것으로, 이를 일으키는 物質은 生漆, 瘡藥, 染料, 化粧品 등^{15,31)}이 있다. 靑黛散은 이러한 疾患에 潮紅, 丘疹의 症狀이 出될 때, 冷水에 加어서 使用한다.^{26,9,11,15,16,24,25,27)}

天抱瘡¹³⁾은 化膿性, 傳染性 皮膚病에 該當되며, 暑邪濕熱이 肺經에 侵入하여 풀리지 못하고 薰蒸하여 發生하며 身體가 虛弱하면 暑濕이 쉽게 侵犯하여 發生한다. 이런 경우에 靑黛散을 彩油에 加

어서 바른다^{9,16)}.

蛇丹, 纏腰火丹, 纏腰瘡, 蜘蛛瘡은 帶狀疱疹에 該當되며, 肝火旺同 濕熱蘊蒸으로 인해 發生하는 것으로 木病은 病毒이 體內에 潛伏해 있으면서 平常時에는 發生하지 않다가 肝火濕熱이 蘊結될 경우만 發生한다. 여기에 水泡가 터지지 않았을때 靑黛散을 바른다¹⁶⁾.

또한 藥物을 口服, 注射, 吸入, 皮膚나 粘膜으로 滴入하여 體內로 藥物이 들어간 후 일으키는 過敏性皮膚炎에도 靑黛散을 使用하였는데, 이는 藥物性皮膚炎으로 그중 剝脫性皮膚炎의 濕潤糜爛時에 使用한다^{16,24,25)}. 모를 심다가 손과 발에 많이 發生하는 皮膚炎인 稻田皮膚炎⁸⁾에 該當하는 水漬瘡의 浸漬糜爛型 皮膚炎에 靑黛散을 바른다¹⁶⁾.

이중에서 가장 많이 볼 수 있는 皮膚疾患은 濕疹에 該當하는 浸淫瘡, 濕瘡, 脚氣瘡, 旋耳瘡, 癩瘡, 四癩風, 胎歛瘡, 腎囊風, 面遊風, 血風瘡 등으로 대부분 接觸性 알레르기에 의해 발생하며^{9,13,17)}, 이외에도 接觸性皮膚炎에 속하는 漆瘡, 疥癬風, 馬桶癬이나 藥物性皮膚炎도 皮膚 allergy反應으로 볼 수 있다⁹⁾.

Allergy 反應중 第1型 過敏反應의 典型的인 實驗 모델인 受動 皮膚 아나필락시 反應은 肥滿細胞의 表面에 存在하는 IgE 收容體를 媒介로 히스타민 등의 化學的 媒介物質이 急速히 放出되어 일어나는 皮膚疾患의 臨床的 症狀과 類似한 反應이다⁴⁴⁻⁴⁹⁾.

아나필락시 反應의 臨床症狀은 前驅症狀으로 不快感, 衰弱感 및 病弱症勢를 보이고 皮膚症狀으로는 發疹, 紅癢症 등을 나타내고 粘液症狀으로는 눈주위 浮腫, 鼻鬱血 및 搔痒感, 血管浮腫 또는 紅潮, 蒼白症, 靑色症을 일으키고 呼吸器 症狀으로는 재채기, 콧물, 呼吸困難을 일으키는 등 多樣하게 나타나고 이러한 症狀은 呼吸器, 消化器, 循環器, 中樞神經系에서도 일어난다.⁵⁰⁾

木 研究에서 著者は 靑黛散의 投與 經路에 따른

皮膚 아나필락시 反應 抑制 效果를 觀察하여 본 結果, 靑黛散을 經口 投與, 局所 塗布, 腹腔內 및 皮內 注射하였을 때 皮膚 아나필락시 反應이 顯著하게 抑制되었고, 반면에 靜脈內 注射에 의해서는 전혀 抑制 效果를 나타내지 못하였다. 또한 皮膚 아나필락시 反應後에 皮膚組織을 觀察한 結果, 靑黛散은 皮膚에 存在하는 皮膚 肥滿細胞로 부터 脫顆粒 反應을 抑制했고, 腹腔內에서 分離한 肥滿細胞로 부터 히스타민의 放出도 顯著히 抑制시켰다.

木 研究 結果로 靑黛散은 投與 經路에 따라 生體內에서 生物學的인 活性에 差異가 있고 이러한 靑黛散의 效果는 生體內·外에서 肥滿細胞의 脫顆粒 反應을 抑制하여 나타난 結果임을 暗示하고 있다. Anti-DNP IgE 抗體에 의한 受動 皮膚 아나필락시 反應은 IgE 抗體를 媒介로 한 肥滿細胞 活性化 機傳에 의해 肥滿細胞 또는 호염기구로부터 히스타민 등 化學的 媒介物質이 放出되어 局所에서 血管壁의 透過性이 增加되어 일어난다⁵¹⁾. β -adrenergic stimulants, theophyllin, tranilast 및 ketotifen 등 肥滿細胞로 부터 化學的 媒介物質의 放出을 抑制하는 藥物은 受動 皮膚 아나필락시 反應을 抑制한다⁵²⁻⁵⁹⁾.

木 實驗結果를 볼 때 靑黛散 역시 이들 藥物과 같은 機傳으로 藥效를 나타내는 것으로 思料된다. 靑黛散은 원래 外用藥으로 使用하였으나 Fig. 1에서 보여주는 것처럼 經口 投與에 의해 가장 좋은 效能을 發揮하기 때문에 臨床에서 內服藥으로 活用하여도 效果의이라고 思料된다.

靑黛散의 皮膚 塗布에 의한 아나필락시 反應 抑制 效果는 1.0mg/g의 濃度에서 오히려 0.1mg/g의 濃度보다 낮은 效果를 나타냈다(Fig. 2). 이에 대한 正確한 原因 糾明은 必要하겠으나 高濃度에 따른 皮膚 吸收率이 低下되어 나타난 現象일 것으로 思料된다.

靑黛散은 腹腔內 注射나 皮內 注射에 의해서 매우 分명한 抑制 效果가 觀察되었다(Fig. 3). 이러한 結果는 靑黛散의 生體內에서 生物學的인 活性 및

代謝經路를 理解하는 데 有用하게 使用될 수 있을 것으로 思料된다.

한편 靑黛散의 靜脈內 注射에 의해서는 전혀 皮膚 아나필락시 反應을 抑制시키지 못하였다(Fig. 4). 本 研究 結果만으로는 그 理由를 類推하기가 매우 어렵기 때문에 追後 繼續的인 研究가 必要한 部分으로 思料된다.

이러한 皮膚 아나필락시 反應에 대한 靑黛散의 效果는 皮膚 아나필락시스 反應을 主導하는 細胞로 알려진 肥滿細胞로 부터 脫顆粒 反應에 의한 化學的 媒介物質의 確認 및 定量으로 證明하였기 때문에 繼續的인 補充 研究로 多樣한 投與經路에 의한 臨床應用이 可能할 것으로 思料된다.

V. 結 論

靑黛散의 投與 經路에 따른 皮膚 아나필락시 反應의 抑制 效果를 實驗動物을 利用하여 研究한 바, 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 靑黛散은 經口 投與에 의해 가장 강력한 皮膚 아나필락시 反應 抑制 效果를 나타냈으며, 皮內 注射, 腹腔內 注射, 局所 塗布의 順序로 抑制 效果를 나타냈다.
2. 靑黛散은 靜脈內 注射에 의해서는 皮膚 아나필락시 反應을 抑制시키지 못했다.
3. 靑黛散은 皮膚 아나필락시 反應 誘發 物質 投與에 의한 皮膚內 存在하는 肥滿細胞의 脫顆粒 反應을 顯著히 抑制시켰다.
4. 腹腔內 肥滿細胞를 分離하여 生體外에서 아

나필락시 反應 誘發에 의한 效果를 實驗한 結果, 肥滿細胞로 부터 分泌되는 히스타민의 放出을 有意性있게 抑制시켰다.

以上과 같은 結果는 靑黛散이 皮膚에 存在하는 肥滿細胞의 膜을 安定化하여 皮膚아나필락시 反應을 抑制하는 것을 意味하며, 濕疹, 接觸性皮膚炎, 및 藥物性皮膚炎 등에 多樣한 投與 方法으로 臨床에 活用할 수 있을 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

1. 康秉秀 : 韓方臨床알레르기, 서울, 成輔社, pp.187-201, 255-314, 1988.
2. 東醫科學院 : 東醫處方大全(3), 서울, 驪江出版社, pp.1721-1722, p.1730, 1993.
3. 東醫學研究所編著 : 東醫外科學, 서울, 驪江出版社, pp.354-355, 1994.
4. 東醫治療經驗集成 編纂委員會 : 東醫治療經驗集成,(第14卷 皮膚科疾病), 서울, 海東醫學社, p.197, 1997.
5. 申信求 : 申氏本草學, 서울, 壽文社, pp.342-346, 622-623, 629-635, 653-657, 1988.
6. 申天浩 : 問答式五官外科學, 서울, 成輔社, p.408, 1992.
7. 辛民教 : 原色臨床本草學, 서울, 永林出版社, p.276, 324, 354, 312, 1989.
8. 柳志允 : 外科 皮膚科의 辨證論治, 부천, 書苑堂, pp.209-215, 1982.
9. 이명섭 외 : 韓方專門醫叢書(5), 서울, 海東醫學社, pp.98-101, 159-161, 1996.
10. 이명식, 유기주 : 韓方專門醫叢書(6), 서울, 海東醫學社, p.36, 1996.

11. 池鮮漢 : 동의피부과학, 서울, 一中社, p.65, 370, 1996.
12. 蔡炳允 : 韓方外科, 서울, 高文社, pp.287-288, 289-290, 307-308, p.309, 1991.
13. 旅野倫 : 피부질환의 진단과 치료, 光州, 瑞光醫學書林, pp.18-23, 1988.
14. 金昌謙 : 本草從新, 서울, 杏林出版社, p.118, pp.209-210, 1989.
15. 尚德俊等 : 實用中醫外科學, 山東, 山東科學技術出版社, pp.539-540, 1986.
16. 上海中醫學院 : 中醫外科學 (中醫外科學講義), 香港, 商務印書館, p.96, pp.99-105, 108-112, 124-128, 1981.
17. 西山茂夫 : 圖解皮膚科學, 서울, 第一醫學社, pp.47-62, 121-128, 1991.
18. 新文豐出版公司 : 新編中藥大辭典, 臺北, (一) : 1238, (二) : 2242, (三) : 4030, 1982.
19. 顏正華 : 中藥學, 北京, 人民衛生出版社, pp.113-116, 141-143, 172-174, 336-338, 1991.
20. 楊東喜 : 本草備要解析, 臺北, 國典出版社, p.192, 193, pp.335-338, 516-521, 1981.
21. 吳謙 : 醫宗金鑑(下), 서울, 大星文化社, p.131, 191, 213, 310, pp.323-324, p.380, 396, pp.457-460, 466-467, p.502, 1994.
22. 虞厚安 : 簡明方劑辭典, 上海, 上海科學技術出版社, pp.618-619, 1989.
23. 王浴生 : 中藥藥理與應用, 北京, 人民衛生出版社, pp.284-288, 597-630, 991-997, 1983.
24. 顏伯康 : 中醫外科學, 北京, 人民衛生出版社, pp.272-275, 284-288, 1987.
25. 顏伯康 : 東洋醫學叢書(8), 上海, 上海科學技術出版社, pp.136-143, 1989.
26. 顏伯華 : 實用中醫外科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp.454-460, 1985.
27. 李桂明等 : 中西醫診療方法叢書 (皮膚科分冊), 北京, 科學技術文獻出版社, pp.73-75.
28. 李儀奎, 姜名瑛 : 中藥藥理學, 北京, 中國中醫藥出版社, pp.66-68, 1993.
29. 陳貴延 : 本草綱目通釋, 北京, 學苑出版社, pp.346-356, 898-901, 1992.
30. 陳士鏞 : 洞天奧旨外科秘錄, 서울, 醫聖堂, p.107, 128, 165, 1993.
31. 陳實功 : 外科正宗, 北京, 人民衛生出版社, p.259, 1983.
32. 黃官綉 : 本草求真, 서울, 醫聖堂, p.117, pp.172-173, 182-183, 185-187, 1997.
33. 金南權 : 升麻葛根湯 加味方이 마우스의 抗 allergy 및 免疫反應에 미치는 影響, 大韓韓方外官科學會誌 8 : 1-18, 1995.
34. 金秀晶 : 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 6 : 1-12, 1993.
35. 金倫範 : 接觸性皮膚炎에 대한 韓方的 考察, 大韓韓方外官科學會誌 5 : 113-120, 1992.
36. 金宰弘 : 接觸性皮膚炎에 관한 文獻的 考察, 大韓韓方外官科學會誌 10 : 263-288, 1997.
37. 金中鎬 : 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 : 1-19, 1991.
38. 張逸鑽 外 : 鬼箭羽 冰針이 實驗的 血栓症과 알레르기 및 免疫 反應에 미치는 영향, 大韓鍼灸學會誌 11 : 405-435, 1994.
39. 曹庸鏞 : 浸淫瘡에 관한 文獻的 考察, 大韓韓方外官科學會誌 9 : 114-128, 1996.
40. 宗全和 : 中醫方劑通釋(2), 河北, 河北科學技術出版社, p.332, 1995.
41. 中醫大辭典編纂委員會 : 中醫大辭典 (方劑分冊), 北京, 人民衛生出版社, p.295, 1983.
42. 蔡炳允 : 接觸性皮膚炎에 관한 考察, 大韓韓方外官科學會誌 1 : 91-92, 1988.
43. 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 : 15-27, 1993.
44. Lee, Y. M., Kim, Y. C., Kim, H. M. : Effect of Glycyrrhetic acid on histamine synthesis and release. Arch. Pharm. Res. p.19, pp.36-40, 1996.
45. Lee, Y. M., Kim, D. K., Kim, S. H., Shin, T. Y., Kim, H. M. : Antianaphylactic activity of Poncirus trifoliata fruit extract. J. Ethnopharmacol. p.54, pp.77-84, 1996.
46. Lee, Y. M., Kim, C. Y., Kim, Y. C., Kim, H. M. : Effects of Poncirus trifoliata on type I hypersensitivity. Amer. J. Chin. Med. p.25, pp.51-56, 1997.
47. Jippo, T., Tsujino, K., Kim, H. M., Kim, D. K., Lee, Y. M., Nawa, Y., Kitamura, Y. : Expression of mast-cell-specific proteases in tissues of mice studied by in situ hybridization. Am. J. Pathol. p.150, pp.1373-1382, 1997.
48. Shin, B. K., Lee, E. H., Kim, H. M. : Suppression of L-histidine decarboxylase mRNA expression by methyl-eugenol. Biochem. Biophys. Res. commun. p.232, pp.188-191, 1997.
49. Kang, B. K., Lee, E. H., Kim, H. M. : Inhibitory effects of Korean folk medicine 'Hi-Chum' on histamine release from mast cells in vivo and in vitro. J. Ethnopharmacol. p.57, pp.73-79, 1997.
50. 강석영 : 알레르기 질환의 진단과 치료, 서울, 일조각, p.213, 1993.
51. Katayama, S., Shionoya, H., Ohtake, S. : 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. p.22, pp.89-101, 1978.
52. Kanemoto, T. J., Kasugai, T., Yamatodani, A., Ushio, H., Mochizuki, T., Tohya, K., Kimura, M., Nishimura, M., Kitamura, Y. : Supernormal histamine release and normal cytotoxic activity of Beige rat mast cells with giant granules. Int. Arch. Allergy Immunol. p.100, pp.99-106, 1993.
53. Yurt, R. W., Leid, R. W., Austin, K. F. : Native heparin from rat peritoneal mast cells. J. Biol. Chem. p.252, pp.518-521, 1977.
54. Shore, P. A., Burkhalter, A., Cohn, V. H. : A method for fluorometric assay of histamine in tissues. J. Pharmacol. Exp. Ther. p.127, pp.182-186, 1959.
55. Inagaki, N., Goto S., Nagai H., Koda A. : Pharmacological characterization of mouse ear PCA. Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. p.78, pp.113-117, 1983.
56. Koda A., Nagai H., Watanabe S., Yangihara Y., Sakamoto K. : Inhibition of hypersensitivity reactions by a new drug, N (3', 3'-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid (N-5'). J. Allergy Clin. Immunol. p.57, pp.396-407, 1976.
57. Martin U., Baggolini M. : Dissociation between the anti-anaphylactic and the anti-histamine actions of ketotifen. Arch. Pharmacol. p.316, pp.186-189, 1981.
58. Martin U., Romer D. : The pharmacological properties of a new, orally active antianaphylactic compound. Ketotifen, a benzocycloheptathiophene. Drug Res. p.28, pp.770-782, 1978.