

大防風湯의 LPS誘發 關節炎 緩和效果에 관한 實驗的 研究

田元準 · 辛吉祚 · 李源哲

동국대학교 한의과대학 내과학교실

【초록】 본 실험은 大防風湯이 혈관생성과 세포유착인자발현 억제를 통해 LPS(lipopolysaccharide)유발 관절염 완화에 미치는 영향을 조사하기 위해 LPS주사로 관절염이 유발된 생쥐에게 大防風湯 추출액을 음용 투여하였다. 실험동물은 20g된 female Balb/c계 생쥐암컷을 선별하여 아무런 처치를 하지 않은 대조군, 무릎관절에 LPS를 주사한 LPS군, LPS주사후 大防風湯 추출액을 투여한 DBP군으로 나누어, 다시 LPS와 DBP군은 LPS처리 후 시간의 경과에 따라 3, 7, 14일로 구분하였으며, 실험군 각각에는 실험동물을 10마리씩 배정하였다. 광학 현미경(BX50)으로 大防風湯 추출액 투여가 LPS 주사 후 증가된 윤활 관절막내 혈관분포 증가에 미치는 영향과 아울러 윤활세포, 섬유화 및 섬유모세포, 비만세포와 염증관여세포, 세포유착인자 등의 윤활 관절막에서의 형태변화를 관찰하였다. DBP군에서는 자유면에서 윤활세포과형성의 억제와 침윤 림프구의 감소, 낮은 섬유화 양상과 침적 섬유모세포의 감소, 모세혈관 주변의 림프구 침적 감소와 비만세포 분포감소, 자유면과 섬유지역분포 ICAM과 혈관주변분포VCAM 등과 같은 세포유착인자의 감소 등이 관찰되었다. 이상의 결과로 볼 때 大防風湯은 관절염 유발시 발생하는 혈관생성과 세포유착인자의 발현증가 등을 억제함으로써 이후 발생하는 윤활 관절막 손상을 완화하는 것으로 사료된다.

중심낱말 : 大防風湯, LPS(lipopolysaccharide), 관절염, 완화효과

I. 서론

류마티스 관절염은 주로 관절 윤활강에 지속적인 염증을 야기하여 pannus에 의한 뼈의 파괴, 각종 cytokine에 의한 윤활 관절막염, 다양한 단백질분해효소, O₂ radical과 2차적인 관절연골의 퇴행성 변화 등으로 인하여 연골의 소실(1,2)과 관절의 변형을 가져오는 원인불명의 만성 전신성 다발성 질환이다(3). 특히, 심한 경우 류마티스성 결절(rheumatoid nodules), 맥관염(rheumatoid vasculitis), 안염증(eye inflammation), 신경기능이상(neurologic dysfunction), 심폐기능장애, 림프절병증(lymphadenopathy), 비장종대(splenomegaly) 등 관절외 류마티스증상이 발현된다(4,5). 류마티스 관절염의 유병률은 전 인구

의 2-3%로 일반적으로 여성이 남성보다 발생률이 3배나 높지만, 나이가 들어감에 따라 남녀차가 감소하며 주로 30-40대에서 많이 발병된다(3).

韓醫學에서는 주로 痺(5-8), 歷節(5,9-11), 歷節風(12), 白虎歷節風(13), 痛風(14) 등으로 인식되고 있으며, 風寒濕熱之邪의 侵襲(5,10), 先天稟賦不足(5), 肝腎 및 氣血不足(10) 등으로 肌肉痠痛, 四肢麻木, 體重輕減, 全身無力 등 全身症狀과 關節의 腫痛 및 運動障礙 등 關節症狀를 나타낸다(5). 治療는 濕熱痺, 寒濕痺, 熱毒痺, 肝腎虛痺 등으로 변증하여(7) 清熱除濕解毒, 溫經散寒, 補養肝腎 및 強筋骨한다(5,10,11).

大防風湯은 宋代 《太平惠民和劑局方》(15)에 收載된 處方으로 不能屈伸, 兩膝腫大而痛한 증상

과 髌脛이 마르는 鶴膝風(15,16), 氣血兩虛의 膝腫痛(17), 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis), 脊髓癆(tabs dorsalis), 脊髓炎(myelitis), 産後血管 栓塞(embolization)으로 인한 下肢不用(18) 등을 治療하는데 應用되고 있다.

LPS誘發 關節炎에 대한 연구로는 張垓赫등(19), 申相逸등(20), 李昇德(21), 박철원등(22)의 藥鍼刺戟 效果에 대한 報告가 있으나, 藥物投與 效果에 대한 報告는 없었다.

이에 著者는 大防風湯이 관절염에 미치는 영향을 연구하고자, LPS로 관절염을 유발시킨(23) 생쥐에게 大防風湯을 음용투여한 후, 관절강내 염증에 의한 관절손상에 미치는 효과를 형태학적 및 면역조직학적으로 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험재료 및 방법

1. 재료

1) 약제

본 실험에서 사용된 약제는 동국대학교 한의과대학 부속한방병원에서 조제된 것으로, 處方 구성은 《東醫寶鑑》(24)에 근거하였으며, 1貼의 분량은 다음과 같다.

韓藥名	生藥名	重量
熟地黄	<i>Rehmanniae Radix Preparat</i>	6g
白朮	<i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i>	4g
防風	<i>Ledebouriellae Radix</i>	4g
當歸	<i>Angelicae gigantis Radix</i>	4g
白芍藥	<i>Paeoniae Radix Alba</i>	4g
杜冲	<i>Eucommiae Cortex</i>	4g
黃芪	<i>Astragali Radix</i>	4g
附子(炮)	<i>lateralis Preparata Radix</i>	2g

川芎	<i>Cnidii Rhizoma</i>	2g
牛膝	<i>Achyranthis Bidentatae Radix</i>	2g
羌活	<i>Notopterygii Rhizoma</i>	2g
人蔘	<i>Ginseng Radix</i>	2g
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	2g
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>	10g
大棗	<i>Jujubae Fructus</i>	6g
總 量		58g

2) 동물

대한실험동물센터에서 분양받은 태령 4주된 BALB/C계 생쥐 암컷을 무균사육장치내에서 적응시킨 후 체중 20g된 생쥐를 선별하여 사용하였다. 실험군은 아무런 처치를 하지 않은 대조군, 무릎관절에 lipopolysaccharide(LPS)를 주사한 LPS 주사군(LPS군), LPS 주사 후 大防風湯 추출액을 투여한 大防風湯 추출액 투여군(DBP군)으로 각각 나누었으며, 다시 LPS군과 DBP군은 LPS 처리 후 시간의 경과에 따라 3, 7, 14일로 각각 구분하였다. 실험군 각각에는 실험동물을 10마리씩 배정하였다.

2. 방법

1) lipopolysaccharide(LPS)의 제조 및 주사

관절염을 유발시키기 위해 lipopolysaccharide(Sigma, USA)를 증류수에 희석한 후 각각 300 µg/kg씩 LPS군과 DBP군의 무릎관절(knee joint)에 주사하였다. 특히 정확하게 무릎 관절낭에 주사하기 위하여 sodium pentobarbital solution으로 마취한 다음 무릎부위 피부를 절개하여 무릎뼈를 확인한 후 주사하였다. 한편 무릎관절의 염증 유발여부는 LPS 주사 후 24-48 시간동안 무릎 주변 부종으로 확인하였다.

2) 大防風湯 추출액의 조제와 투여

大防風湯 1첩 분량을 증류수 1,000 ml에 넣고 2시간 동안 전탕하여 원심분리시킨 후 여과하였다. 그 여액을 rotary evaporator에서 100 ml로 농축하였다. 농축된 大防風湯 추출액은 LPS 주사 후 매일 3.3 ml/kg씩 응용투여하였다.

3) 무릎관절의 탈회와 표본제작

LPS군과 DBP군은 LPS 주사 후 각각 3, 7, 14일에 sodium pentobarbital solution으로 마취한 다음 4% paraformaldehyde로 심장관류고정을 시행하였다. 관류고정 후 적출된 무릎관절을 24시간 동안 4% paraformaldehyde에서 후고정하였다. 후고정 후 4주 동안 EDTA solution에서 탈회(decalcification)한 후 증류수로 세척하였다. 그런 다음 무릎관절을 통상적인 방법으로 paraffin에 포매하여 5 μ m 두께로 연속절편을 만들었다.

4) 혈관 분포에 따른 윤활 관절막 형태의 변화 관찰

大防風湯 추출액 투여가 LPS 주사 후 혈관 신생에 의한 윤활 관절막내 혈관분포 증가에 미치는 영향과 아울러 윤활 관절막에서의 형태변화 즉, 자유면의 윤활세포, 섬유화 및 섬유모세포, 비만세포 및 침윤세포 등을 관찰하였다.

(1) 자유면의 윤활세포 변화

혈관분포 변화 및 이로 인한 윤활 관절막 자유면의 형태변화, 세포과형성(hyperplasia), 윤활세포의 변화 및 림프구 침윤에 미치는 大防風湯의 효과를 조사하기 위해 5 μ m 두께의 연속절편을 Hematoxyline과 Eosin으로 염색하였다. 염색된 조직은 광학현미경(BX50, Olympus, Japan)으로 관찰하였다.

(2) 섬유화양상과 섬유모세포 분포 변화 관찰
윤활 관절막내 collagen fiber 분포변화를 통한 섬유화양상을 관찰하기 위해서 Van Gieson's picric acid-fuchsin 염색을 시행하였다. 절편된

무릎관절은 우선 Weigert's iron hematoxylin에서 20분 동안 염색한 다음 Van Gieson's 염색 용액에서 5분간 염색한후, 광학현미경으로 관찰하였다. 한편 섬유화 유발부위의 섬유모세포 침적 양상을 관찰하기 위해 5 μ m 연속절편을 Giemsa 염색법에 의거하여 Wright's 염색액과 Giemsa 염색액에서 각각 5분, 45분씩 염색하였다. 염색된 절편은 광학현미경으로 관찰하였다.

(3) 비만세포 분포와 염증관여세포의 침윤 변화 관찰

윤활 관절막내 비만세포의 분포 변화를 관찰하기 위해서 5 μ m 연속절편을 Luna's method(25)에 의거하여 aldehyde fuchsin에 30분간 염색한 후 Weigert's iron hematoxylin과 methyl orange solution에 각각 1분, 5분 동안 대조염색하여 광학현미경으로 관찰하였다. 한편 윤활 관절막내 침윤세포 분포변화를 관찰하기 위해서 Alcian blue method(pH 2.5)에 의거하여 alcian blue solution에 30분간 염색한 다음 nuclear fast red solution에 5분 동안 대조염색한 후 광학현미경으로 관찰하였다.

5) 세포유착인자 분포 변화 관찰

윤활 관절막내에서 세포유착인자(cell adhesion molecule; CAM)인 intercellular adhesion molecule(ICAM)과 vascular adhesion molecule(VCAM)의 분포 변화를 관찰하기 위해서 면역조직화학적 염색을 실시하였다. 우선 절편을 0.05% pepsin이 포함된 0.01N HCl 용액(pH 2.0)에 5분 동안 단백질분해(proteolysis) 과정을 거친 후, 절편을 1 : 100으로 희석된 normal goat serum(DAKO, Denmark)에 30분 동안 점착(blocking)한 다음, 1 : 100으로 희석된 1차 항체는 rat anti-mouse CD54(Serotec, England ; ICAM)와 rat anti-mouse CD106(Serotec, England ; VCAM)에 실온에서 48시간 동안 반응시켰다. 그 후 1 : 100으로 희석된 2차 항체인 biotinylated goat anti-rat IgG에 24시간 반응시킨 후, avidin biotin complex(ABC; Vector Lab. USA)에 30분간 반

응시켰다. 0.0125% 3,3'-diaminobenzidine과 0.01% hydrogen peroxide가 포함된 0.05M tris-HCl 완충용액(pH 7.4)에서 발색시킨 후, hematoxylin으로 대조염색하여 광학현미경으로 관찰하였다.

Ⅲ. 실험결과

1. 혈관 분포에 따른 윤활 관절막 형태

변화

1) 혈관 분포 변화

대조군의 혈관 분포는 주로 윤활 관절막의 지방조직 사이에서 많이 관찰되었으며, 윤활관절막 자유면의 윤활세포주변에서는 모세혈관이 관찰되었다. 한편, LPS군은 시간이 경과함에 따라 직경이 큰 모세혈관이전세동맥(precapillary arteriole)과 모세혈관이후세정맥(postcapillary venule)의 출현이 급속하게 증가되는 양상을 보였는데, 실험 14일에 최고에 달했다(Fig. 2). 또한 윤활 관절막의 자유면(apical surface)에서도 모세혈관(capillary)이 급격하게 증가되었으며(Fig. 1), 윤활세포 사이에서도 관찰되었다. 그러나 DBP군에서는 일부 윤활 관절막의 자유면에서만 모세혈관의 급속한 증가가 관찰되었을 뿐, 그 외 지역에서는 대조군과 유사한 분포양상을 나타내었다(Fig. 3).

2) 자유면의 윤활세포 변화

LPS 주사 후 윤활 관절막 자유면에서 일어난 주된 형태학적 변화는 윤활세포의 과형성(hyperplasia)으로 인한 윤활 관절막 자유면의 두께 증가였다. 우선 LPS 주사후 비교적 형태학적 변화가 적었던 3일 경과군에서는 무릎관절강의 관절연골(articular cartilage)과 관절낭(synovial capsule)의 윤활 관절막(synovial membrane)이 연결되는 부위에서 윤활세포의 과형성(hyperplasia)이 관찰되었다. 그러나 그 외의 윤활 관절막에서는 대조군과 동일한 형태 즉, 2-3층의 윤활세포로 구성된 윤활 관절막의 자유면이 나타났다. 7일 경과군에서는, 윤활 관

절막세포의 과형성이 전체 윤활 관절막까지 관찰되었다. 14일 경과군에서는 윤활 관절막의 자유면 두께가 7일군에 비해 더 비후된 것으로 관찰되었다(Fig. 1).

한편 LPS 주사후 윤활강(synovial cavity)에서 많은 돌기(filopodia)를 내는 윤활세포가 증가되어 윤활 관절막의 자유면 표면이 전반적으로 거칠게 나타났고, 자유면쪽으로 침윤하는 림프구의 증가도 확인할 수 있었다(Fig. 1).

DBP군에서는 LPS군과는 달리 과도한 윤활 관절막의 자유면 두께 증가가 나타나지 않았으며(Fig. 3), 이러한 경향은 전 실험기간동안 유지되었다. 또한, 윤활강쪽에서 많은 세포질 돌기를 내는 윤활세포들의 출현도 감소되어, 비교적 대조군에서 관찰되는 윤활 관절막과 같은 매끄러운 표면상태를 띠었으며, LPS군에서 관찰된 윤활 관절막 자유면쪽으로는 림프구 침윤 증가도 관찰되지 않았다(Fig. 3).

3) 섬유화양상과 섬유모세포 분포 변화

LPS 주사후 윤활 관절막에 나타난 주된 형태학적 변화는 섬유화(fibrosis)와 섬유화를 주도하는 섬유모세포(fibroblast)의 분포증가였다(Fig. 4, 6). LPS 주사 3일 경과군에서는 관절연골과 관절낭 연결부위의 윤활관절막에서 collagen fiber로 된 얇은 섬유화층이 관찰되었는데, 시간이 경과될 수록 확장되어 실험 14일군에서는 일부 지방층을 제외한 윤활 관절막의 모든 지역에서 섬유화가 일어났다(Fig. 4). 이런 섬유화 부위에서는 세포가장자리가 잘 발달된 섬유모세포 침적이 증가되었다(Fig. 6). 그러나 DBP군에서는 실험기간동안 윤활 관절막에서 LPS군에 비해 낮은 양상의 섬유화가 일어났다. 즉, LPS군에서 윤활 관절막의 대부분 지역에 확장되어 분포하는 collagen fiber는 DBP군에서는 일부 윤활 관절막 자유면 아래에서만 관찰되었고, 일부 지방층 사이의 모세혈관 주변부에서 마치 지방세포를 얇게 둘러싸고 있는 형상으로 관찰되는 collagen fiber만을 볼 수 있었다(Fig. 5). 또한 섬유화주변에 침적하는 섬유모세포의

수도 적었다(Fig. 7).

4) 비만세포 분포와 염증관여세포의 이주 변화

LPS군과 DBP군에서의 비만세포 분포차이는 LPS 주사 후 14일에서 잘 나타났다. LPS군의 경우 급격한 섬유화가 일어나는 지역에서 비만세포 숫자가 급격하게 증가되었는데, 주로 탈과립형(degranulated type)형태를 나타내었다(Fig. 8) 그러나 DBP군에서는 비만세포가 섬유화가 일어나는 일부 윤활 관절막의 자유면 아래 주변부에서만 관찰되었으며, 과립형(granulated type)의 세포형태를 나타내었다(Fig. 9).

한편 염증관여세포의 분포는 LPS 주사후 시간이 경과될수록 증가하여 14일에 가장 많이 관찰되었으며, 이주 분포지역은 혈관주변부로 나타났다(Fig. 10). 그러나 DBP군은 LPS군에 비해 이주 염증관여세포의 분포가 적었다(Fig. 11)

2. 세포유착인자 분포 변화

1) ICAM 분포 변화

ICAM 분포 변화를 LPS 주사 후 14일에 항 CD54항체를 이용한 면역조직화학염색 후에 조사하였다. LPS군에서 CD54 양성반응세포는 대조군에 비해 월등히 증가한 양상으로 나타났는데, CD54 양성반응은 주로 윤활 관절막 자유면의 윤활분비세포, 섬유화 주변의 혈관 그리고 염증관여세포 이주지역에서 관찰되었다(Fig. 12). 그러나 DBP군에서는 CD54 양성반응세포의 분포가 LPS군에 비해 적은 것으로 관찰되었다(Fig. 13).

2) VCAM 분포 변화

VCAM 분포 변화는 LPS 주사후 14일에 항 CD106항체를 이용한 면역조직화학염색 후에 조사하였다. LPS군에서 CD106 양성반응세포는 대조군에 비해 월등히 증가된 양상으로 나타났는데, 주로 섬유화 주변의 혈관 및 염증관여세포 이주지역에서 관찰되었다(Fig. 14). 그러나 DBP군에서는 CD106 양성반응세포의 분포가

LPS군에 비해 적었으며, 일부 직경이 큰 혈관 주변에서 관찰되었다(Fig. 15).

IV. 고찰

류마티스 관절염의 발병 원인은 아직 불확실하나, 류마티스 관절염 발병시 관절강내 구성물질의 변화는 잘 알려져 있다. 즉, 윤활액내의 type II collagen 역가 증가(26), collagenase의 증가(27), prostagladins E2 증가(28), stromelysin 및 plasminogen activator 증가(29) 등이 보고되었다. 이러한 물질의 분비 증가는 비정상적인 과민면역반응에 의해서 발생하게 되는데, IL(Interleukin)-1, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor), TNF- α (tumor necrosis factor- α) 등의 proinflammatory cytokine이 관여하는 것으로 알려져 있다(3). 이러한 구성성분의 변화는 심각한 자가면역반응을 초래하여 관절손상을 유발하는데, 만족스런 치료약은 아직 없다. 현재로서는 aspirin, 비스테로이드성 소염제, 단순 소염제, 부신피질호르몬제, 질환 변형 약제, 면역억제제 및 세포독성 억제제 등이 광범위하게 사용되고 있으나(30-32), 골수억제(myelosuppression), 고혈압(hypertension), 간장 및 신장의 기능장애(hepatic and renal dysfunction) 등의 심각한 부작용을 유발하여 보다 효과적이며 안정성이 입증된 치료제의 개발이 필요한 실정이다.

한의학에서 류마티스 관절염은 주로痺症의範疇에 속한다(5-8). 痺症은《黃帝內經》에 최초로 나타나는데(8),《素問·痺論編》(33)에 “風寒濕 三氣가 混合되어 痺症이 되는데, 風氣가 勝할 때는 行痺가 되고, 寒氣가 勝할 때는 痛痺가 되고, 濕氣가 勝할 때는 着痺가 된다.”, “所謂 痺라하는 것은 風寒濕邪에 重感되어 發生한다.”, “飲食居處가 病的 根本이 된다.” 라고 하였다. 後代에는 痺症이 濕生熱 혹은 風寒鬱熱로 인하여 身上如鼠走, 脣口反縱, 肌肉變色하게 된다 하였다(34).

한편 최근 中國에서는 류마티스 관절염을 類

風濕性關節炎으로 稱하는데(5,7,10,34), 陳貴延 등(5)은 先天稟賦不足, 正氣虧虛의 內因과 感受風寒濕熱之邪를 基本 病機로 하여 濕熱痺, 寒濕痺, 毒熱痺 및 肝腎虛痺 등으로 辨證하였다. 蔡正萍 등(10)은 類風濕性關節炎 患者 20例에서 各各 相異한 程度의 肝腎不足 및 氣血不足 症狀이 있음을 觀察하였는데, 특히 氣血不足과 虛象이 明顯치 않는 경우는 類風濕性關節炎 早期에서, 肝腎不足의 症狀은 中期에 各各 觀察되었다고 報告하였다. 이 외에 李相珠 등(7)은 血管內膜炎 및 血液粘度增加에 따른 四肢血液循環障礙에 根據, 瘀血閉阻의 病因病機를 重視하여 活血祛瘀藥物을 重用하였다.

痺證의 治療原則은 宣通이 共通治法이 되고(5), 風寒濕熱의 邪氣에 대하여 各各 祛風·散寒·除濕·清熱藥物을 적절히 配合하여 다스리는데, 痺證이 오래되어 瘀血과 痰濁이 생겨난 경우에는 活血祛瘀藥物, 祛痰藥物 및 搜風祛邪藥物을 함께 사용한다. 平素 體質이 虛弱하거나 或은 久病으로 虛弱해진 경우에는 調補氣血·補腎助陽·滋陰養肝하는 藥物들을 응용한다(35).

一例로 蔡正萍 등(10)은 먼저 補肝腎, 益氣血의 治法을 施行한 後, 祛風·散寒·化濕·清熱藥을 再配合하여 良好한 效果를 얻었다고 報告하였다.

大防風湯은 宋代《太平惠民和劑局方》(15)에 收載된 處方으로 많은 醫家들에 의해 臨床에 活用되었는데(14,16,24,36), 用量은 醫家에 따라 多少 다르나 藥物構成은 거의 同一하다. 當歸·川芎·白芍藥·熟地黃으로써 補血하고, 人蔘·黃芪·白朮·甘草으로써 補氣하고, 羌活·防風으로써 散風濕·利關節하며, 牛膝·杜沖으로써 補腰膝하고, 附子으로써 人蔘·黃芪의 氣運을 全身脈絡에 行하게 하여 氣血兩虛에 風濕을 兼하여 나타난 痿痺不能行의 聖藥이 된다(14).

關節炎의 誘發 및 治療에 대한 韓醫學 分野의 研究로는 Adjuvant 誘發 關節炎에 대하여 加味疎經活血湯·生草烏·法製草烏·紅花·秦艽 등을 이용한 藥鍼 및 鍼灸效果(37-39), 防風湯·虎杖根·三氣飲·三氣飲去附子 등에 의한 藥物

投與效果(40,41), 제Ⅱ형 Collagen誘發 關節炎에 대하여 大羌活湯·桂枝芍藥知母湯·骨擔草 등을 이용한 藥物投與 效果(42)에 대한 報告가 있다. LPS 誘發 關節炎에 대하여는 黃栢·威靈仙·金銀花·牛膝·蜂毒 등 藥鍼刺戟 效果에 대한 報告는 있으나(19-22), 藥物投與 效果에 대한 報告는 없었다.

이에 저자는 IL-1, IL-8, TNF- α , IFN 및 그 외 다른 염증매개물질들을 유발 생산하여 關節內 손상을 야기시키는(23) LPS를 사용하여 생쥐에게 關節염을 유발시킨 後 大防風湯 추출액을 음용 투여하여 運轉 關節막의 자유면 運轉세포의 과형성(hyperplasia), collagen fiber의 생성으로 인한 섬유화(fibrosis), 섬유모세포의 침적(infiltration), 비만세포의 분포증가, 염증부위로의 세포 이주(migration) 증가 및 세포유착인자의 발현증가 등으로 인한 염증성 關節손상에 대한 회복효과를 형태학적으로 조사하였다.

LPS 주사 後 運轉 關節막에는 혈관신생의 증가로 인한 혈관 분포 증가가 나타났다. 자유면 주변에서는 주로 모세혈관이, 섬유화주변지역에서는 좀 더 큰 모세혈관이 전세동맥과 모세혈관이 후세정맥의 증가가 확인되었다. 혈관신생은 이주 세포의 증가를 초래하여 關節염의 악화를 주도하게 되는데, 이러한 혈관신생은 주로 내피세포(endothelial cell; 關節염의 경우 運轉세포), 대식세포 및 섬유모세포 등이 분비하는 혈관생성인자(angiogenic factors)에 의해 자극(stimulation)받게 된다. 이러한 혈관생성인자로는 1) Growth factors (fibroblast growth factors (FGF), vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF), hepatocyte growth factor (HGF), platelet derived growth factors (PDGF), platelet derived endothelial cellgrowth factors (PD-ECGF), Transforming growth factors(TGF)- β), 2) cytokines (tumor necrosis factor(TNF)- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-15), 3) chemokines, 4) extracellular matrix component와 matrix degrading enzyme (type I collagen, fibronetin), 5)세포유착인자

(VCAM-1, E-selectin, CD31, endoglin) 등이 있다. 한편 혈관신생 과정은 혈관생성인자의 자극에 의해 혈관내피세포의 세포분열과 이주 증가가 유도되고, 동시에 혈관 기저막의 분해 (degradation)가 일어나 실질조직으로 혈관이 확장되는 primary sprout가 일어난 후 lumenation과 loop formation을 통해 새로운 혈관이 만들어진다(1,43). 그러나 大防風湯 추출액을 응용하면 이러한 혈관신생은 LPS군에 비해 감소되는 것으로 나타났는데, 윤활 관절막 손상 억제 효과는 이로 인한 것으로 생각된다.

한편 혈관신생으로 인한 윤활관절막의 형태학적 변화로는, LPS 주사후 윤활 관절막 자유면의 두께 비후, 많은 세포질 돌기를 갖는 윤활 관절막세포의 출현 증가 및 윤활 관절막으로의 림프구 이주 증가 등이 나타났다. 먼저 윤활 관절막의 두께 비후는 류마티스 관절염 유발시 관절낭에서의 연쇄적 염증반응을 가속화시키는 윤활분비세포 또는 섬유모세포유사 윤활세포(fibroblast like synoviocyte(FLS))의 증가에 의한 것으로 이미 in vitro 실험을 통해 IL-1 β , IL-2, cell adhesion molecular(CAM)를 분비하는 것으로 보고되었던(44,45) 윤활분비세포의 과형성은 염증매개물질의 분비증가를 유도하게 되어 관절내 염증을 가속화시키는 것으로 생각된다. 한편 윤활강쪽으로 많은 돌기(filopodia)를 내어 마치 세포질이 이탈한 것처럼 보이는 윤활포식세포(synovial phagocytic cell)의 출현 증가로 윤활 관절막의 표면이 전반적으로 거칠게 나타났는데, 이는 류마티스 관절염 유발 후 윤활포식세포의 형태변화를 보고한 Lee 등(46)의 보고와 같았다. 림프구의 윤활 관절막으로의 이주는 섬유모세포유사윤활세포(fibroblast like synoviocyte(FLS))가 분비한 CAM, 특히 Intercellular adhesion molecule(ICAM)에 의한 세포기용 결과로 생각되는데, 이는 Fujiwara 등(47)의 보고와도 일치한다. 그러나 DBP군에서는 LPS군과는 다른 양상이 관찰되었는데, 우선 윤활분비세포의 세포과형성이 줄어들어 관절낭내에서의 염증이 완화되었고,

림프구의 이주도 일어나지 않았다. 또한 윤활포식세포가 정상적인 형태를 유지하여 윤활 관절막 표면상태가 대조군과 유사하게 회복되었다.

LPS 주사후 윤활 관절막의 자유면 아래부위에서 나타나는 주된 형태학적 변화는 섬유화와 염증부위로의 이주세포 증가였다. 섬유화는 윤활 관절막 모든 지역에서 일어났으며, 섬유화가 일어난 부위에서는 세포가장자리에서 잘 발달된 많은 수의 섬유모세포 침적이 관찰되었다. Collagen fiber의 합성촉진은 윤활분비세포에서 분비한 IL-1 β 에 의한 것으로 생각되는데, 이러한 IL-1 β 는 collagenase의 합성을 유도함으로써 조직의 동화와 이화작용을 조절하는 역할(48), 관절염 유발시 호중구·단핵구 및 림프구 등에 대한 주화작용(48), 관절내 연골과 연골하 골조직의 파괴(49) 및 prostaglandin 등 염증매개물질의 분비를 자극하는 것으로 보고(50)되고 있다. 섬유모세포는 류마티스 관절염에서 골과 연골의 파괴에 주로 관여하는 세포로서, 염증이 생긴 윤활막이나 pannus의 인접부에서 발생한 후 확대되어 관절연골까지 침범하게 되는 vascular granulation tissue의 주요 구성요소 중의 하나로, prostaglandin E2를 방출하여 골의 탈석회화(demineralization)를 일으키는 작용을 하며, fibroblast growth factors(FGF) 분비를 통해 혈관신생을 주도하는 역할을 한다.

염증반응에 핵심적인 역할을 하며 항원에 의해 생성된 IgE가 결합하는 표적세포 중의 하나인 비만세포(mast cell)의 경우에는, 그 숫자에 심한 차이가 있었다. 즉, LPS군에서는 탈과립형(degranulated type)의 비만세포가 많았고, DBP군에서는 과립형(granulated type)의 비만세포가 주종을 이루었다. 비만세포는 그 표면에 IgE분자의 Fc부분에 대한 수용체가 있어서 IgE분자가 아주 쉽게 이들 세포에 결합할 수 있는데, 이들 비만세포에 IgE분자가 붙은 후 IgE의 Fab 부위에 항원이 결합하게 되면 이 세포들은 과립에 들어 있는 히스타민(histamin), 세로토닌(serotonin), 백혈구 유인인자(leukotrienes) 등의 화학조절물질(chemical mediators)을 유리하여

염증반응을 야기하게 된다. 따라서 大防風湯은 결과적으로 비만세포의 탈과립을 억제하여 염증반응을 억제하는 것으로 여겨진다. 그리고 림프구, 호중구를 비롯한 이주세포의 과도한 증가는 혈관신생을 비롯한 혈관 증가(43), CAM의 분비 증가(43,51)에 의한 것으로 생각된다. 한편 이들 이주세포에서 분비되는 cytokine들과 lysosomal hydrase 등은 결합조직 구성성분인 교원질(collagen)과 기질(ground substance)을 용해·파괴시키는데, 이러한 현상은 병변 부위에 더욱 많은 임파구 및 형질세포를 이주시킴으로써 결합조직을 파괴하는 악순환을 일으킨다. 이러한 악순환은 비정상적인 항원작용이 시정되지 않는 한 관절구조가 파괴될 때까지 지속된다(52). DBP군에서는 실험기간동안 LPS군에 비해 낮은 양상의 섬유화가 일어났고, 섬유화주변에 침착하는 섬유모세포의 수도 적게 관찰되었다. 모세혈관 주변부위에서도 중성호성 백혈구와 림프구를 비롯한 세포 이주 증가가 관찰되지 않았다.

세포유착인자의 분포 변화로는 LPS 주사 후 ICAM은 운할세포와 섬유화주변 염증관여세포 이주지역에서, VCAM은 혈관주변부에서 양성반응세포의 분포가 증가된 것으로 관찰되었다. 이러한 ICAM과 VACM은 백혈구가 혈관내피세포에 접근하는 rolling 현상과 혈관내피세포 및 림프구의 유착반응에 참여하여 염증세포가 혈관의 기저막을 통과하여 염증조직으로의 이동을 주도한다고 보고된 바 있다(53). 특히 ICAM 분비 증가는 섬유모세포유사운할세포(fibroblast like synoviocyte(FLS))의 증가에 의해 이루어진다. LPS 주사후 운할세포의 과형성, 특히 FLS의 숫적 증가가 나타났다. 이러한 결과는 Zoltan 등(43), Bruce 등(44) 및 Yellin 등(54)의 보고와 일치하였고, ICAM의 분비는 IL-1 β , IL-2 와 같은 cytokine에 의해 촉진되는 것으로 알려져 있다. 이에 비해 DBP군에서는 ICAM 양성반응세포의 분포가 감소한 것으로 관찰되었으며, 섬유화 주변으로 이주하는 염증관여세포의 분포도 줄었다. 한편 VCAM은 LPS 주사후 혈관주변부에서 많은 양성반응세포의 분포가 확인되어

Anna 등(43)의 결과와 일치하였다. 이러한 VCAM의 분포 증가 역시 DBP군에서는 감소된 것으로 나타났다.

이상의 연구결과로 大防風湯은 혈관신생, 세포유착인자의 발현 및 운할세포의 과형성을 억제하였다. 그 결과 염증관련 면역연쇄(immunological cascade)의 차단, 섬유화·섬유모세포의 침착·비만세포·염증관여 세포의 이주감소 등을 통해 관절염을 완화시키는 작용을 하였다.

V. 결론

본 실험은 大防風湯이 혈관생성과 세포유착인자의 발현억제를 통한 관절염 완화에 미치는 영향을 조사하기 위해 LPS로 관절염이 유발된 생쥐에게 大防風湯 추출액을 음용 투여하였다. 大防風湯 투여후 일어나는 운할관절막에서의 혈관분포, 자유면의 운할분비세포의 과형성(hyperplasia), collagen fiber의 생성으로 인한 섬유화(fibrosis), 섬유모세포의 침적(infiltration) 증가, 비만세포의 증가, 염증부위로의 세포이주(migration) 증가 및 ICAM과 VACM 등과 같은 세포유착인자의 분포증가 등 관절강내 염증에 의한 관절손상에 미치는 회복효과를 형태학적 및 면역조직학적 변화 관찰을 통해 조사하였다.

1. 大防風湯 추출액 투여군에서는 운할관절막의 혈관분포가 lipopolysaccharide(LPS)군에 비해 적었다. 과도한 운할관절막 자유면의 두께 증가는 감소하였고, 운할강쪽 운할관절막에서 많은 세포질 돌기를 내는 운할세포들의 출현도 감소하여 대체로 매끄러운 표면상태로 관찰되었다. 또한, 운할관절막 자유면으로의 림프구 침적도 나타나지 않았다

2. 大防風湯 추출액 투여군은 lipopolysaccharide(LPS)군에 비해 낮은 양상의 섬유화가 일어났으며 섬유화주변에 침착하는 섬유모세포의 수도 적었다. 일부 지역을 제외한 대부분의 모세혈관

주변부에서는 림프구와 호중구를 비롯한 세포 이주 증가가 관찰되지 않았다. 또한 비만세포 분포도 대조군과 유사하였으며, 형태는 주로 과립형(granulated type) 이었다.

(LPS)군에 비해 세포유착인자의 낮은 분포 양상을 보였다. ICAM은 윤활 관절막 자유면과 섬유화 인근 염증관역세포 이주부위에서, VCAM은 혈관주변에서 분포증가 감소가 각각 관찰되었다.

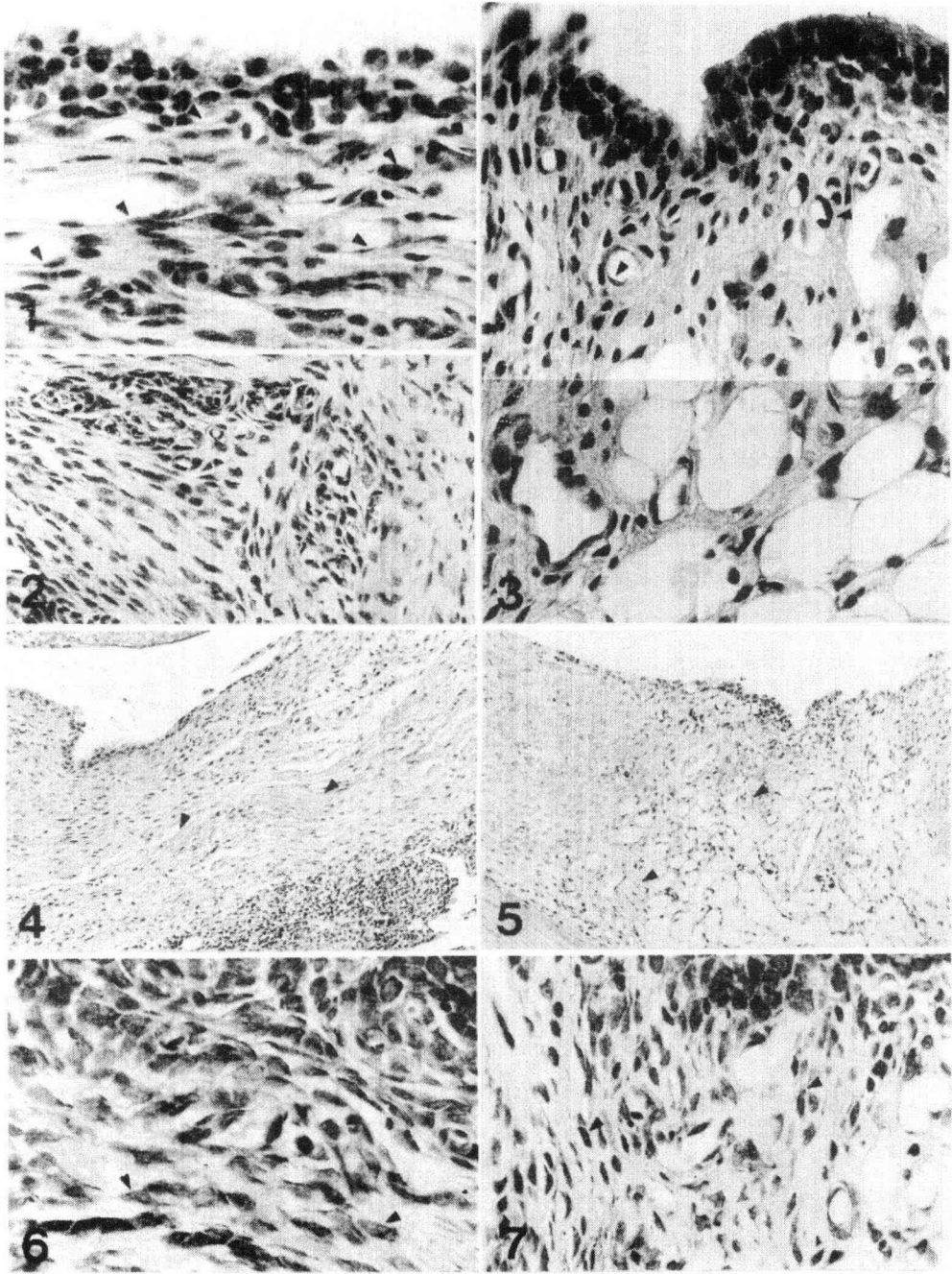
3. 大防風湯 추출액 투여군은 lipopolysaccharide

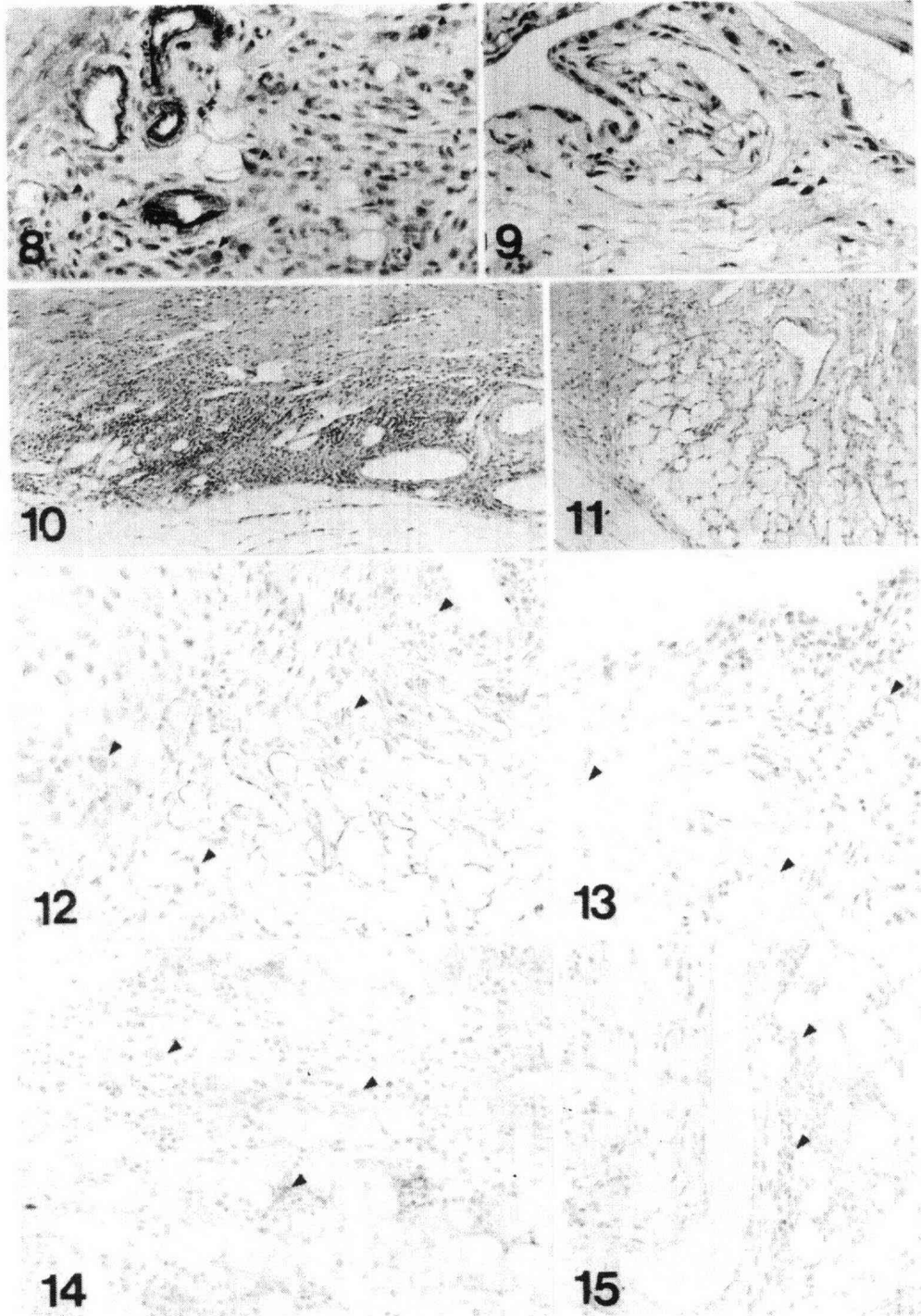
Legend for figures

- Fig. 1. The hyperplasia of synovial lining cell in mouse at day-14 after LPS injection. The layer of synovial lining cell were enlarged and the increase of synovial lining cells with filopodia were remarkably appeared. The lymphocyte were infiltrated into apical surface (AS) and the increase of capillary(arrow head) were shown in these area. H & E. x400.
- Fig. 2. The increase of vessel in mouse at day-14 after LPS injection. The distribution of arteriole and venule were increased on beside regions evoked fibrosis. H & E: x200
- Fig. 3. The synovial capsule of knee joint in mouse at day-14 after LPS injection with daily DBP extract treatment. The morphology of knee joint is same as normal shape. H & E. x100
- Fig. 4. The increase of fibrosis in synovial membrane at day-14 after LPS injection. The aggregation(arrow head) of redish collagen fiber were appeared. Van Gieson's Method. x100
- Fig. 5. The distribution of collagen fiber in synovial membrane at day-14 after LPS injection with daily DBP extract treatment. The fibrosis were decreased than LPS group. Van Gieson's Method. x100
- Fig. 6. The distribution of fibroblast in synovial membrane at day-14 after LPS injection. The infiltration of cell process developed fibroblast(arrow head) were increased. Giemsa stain. x400
- Fig. 7. The distribution of fibroblast in synovial membrane at day-14 after LPS injection with daily DBP extract treatment. The infiltration of fibroblast were decreased than LPS group. Giemsa stain. x400
- Fig. 8. The distribution of mast cell(arrow head) on knee joint in mouse at day-14 after LPS injection. The number of mast cell were increased and these shape is appeared as degranulated type. Luna. ×200
- Fig. 9. The distribution of mast cell on knee joint in mouse at day-14 after LPS injection with daily DBP extract treatment. The number of mast cell were decreased than LPS group and these shape is appeared as granulated type. Luna. ×200
- Fig. 10. The infiltration of inflammation component cell on knee joint in mouse at day-14 after LPS injection. The infiltration of inflammation component cell were increased around vessel. Alcian blue. ×100
- Fig. 11. The infiltration of inflammation component cell on knee joint in mouse at day-14 after LPS injection with daily DBP extract treatment. The infiltration of inflammation component cell were decreased thab LPS group. Alcian blue. ×100
- Fig. 12. The distribution of ICAM(arrow head) on knee joint in mouse at day-14 after LPS injection. The number of CD54 positive cell were increased in apical surface(arrow head 1) and on beside regions evoked fibrosis(arrow head). immunostain. ×200
- Fig. 13. The distribution of ICAM on knee joint in mouse at day-14 after LPS injection with daily DBP extract treatment. The number of CD54 positive cell were decreased than LPS group. immunostain. ×200
- Fig. 14. The distribution of VCAM(arrow head) on knee joint in mouse at day-14 after LPS injection. The number of CD106 positive cell were increased in perivascular area.

immunostain. $\times 200$

Fig. 15. The distribution of VCAM on knee joint in mouse at day-14 after LPS injection with daily DBP extract treatment. The number of CD106 positive cell were decreased than LPS group. immunostain. $\times 200$





참고문헌

1. W. P. Arend and Jean-Michel Dayer : Cytokine and Cytokine inhibitors or Antagonists In Rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.* 33(3) : 305-315, 1990
2. Peter Schenck, Stefan Schneider, Rolf Miehke, and Peter Prehm : Synthesis and Degradation of Hyaluronate by Synovia from patients with rheumatoid arthritis, *J. Rheumatol.*, 22 : 400-405, 1995
3. 해리슨번역 편찬위원회 : HARRISON'S 내과학, 서울, 정담, 1777, 1997
4. Stephen LD. Koda-Kimblb MA, eds : Rheumatic disorders, Applied Therapeutics : the clinical use of drugs. 6th, ed. Applied Therapeutics, Inc. Vancouver, WA : Appl. Therap. Inc. 41 : 1-27, 1995
5. 陳貴廷, 楊思樹 : 實用中西醫結合診斷治療學, 서울, 一中社, 637, 1992
6. 정석희 : 痺病의 문헌적 연구, 서울, 大韓韓醫學會誌, (16)1, 10, 1995
7. 李尙珠, 王書桂, 華國勛, 黃平平 : 類風濕性關節炎의四肢血流改變及中西醫結合治療, 中國中西醫結合雜誌, (14)11, 681, 1994
8. 羅昌洙, 安秉哲 : 류마티스性關節炎에 관한臨床의 考察, 大韓韓醫學會誌, (14)2, 205-215, 1993
9. 張仲景 : 仲景全書, 서울, 大成文化社, 364-369, 1989
10. 蔡正萍 : 類風濕性關節炎與歷節, 上海, 上海中醫藥雜誌, 6, 22, 1996
11. 최홍식, 권오성, 이준희, 강윤희 : 歷節病에 관한 研究, 東國大學校 韓醫學研究所 論文集, (5)1, 97-129, 1996
12. 張介賓 : 景岳全書(上), 서울, 大成文化社, 364-369, 1988
13. 朱丹溪 : 丹溪心法附餘, 서울, 大成文化社, 180, 1993
14. 虞搏 : 醫學正傳, 서울, 成輔社, 33, 212-218, 1986
15. 陳師文 : 太平惠民和劑局方, 北京, 人民衛生出版社, 42-43, 1985
16. 申載鏞 : 方藥合編解說, 서울, 成輔社, 79, 1991
17. 李鳳教 : 症狀鑑別治療, 서울, 成輔社, 317, 1992
18. 矢數道明 : 最新韓方處方解說, 대구, 東洋綜合通信教育院出版部, 407-408, 1986
19. 張峻赫 : 黃柏 및 威靈仙藥鍼이 lipopolysaccharide 유발 관절염의 IL-1 β 발현억제에 미치는 영향, 東國大學校 大學院, 1996
20. 申相逸 : 金銀花 藥鍼이 細胞毒性和 LPS誘發關節炎의 IL-1 β 抑制에 미치는 影響, 東國大學校 大學院, 1998
21. 李昇德 : 牛膝 및 蜂毒藥鍼이 생쥐의 LPS誘發關節炎의 細胞性 免疫反應에 미치는 影響, 東國大學校 大學院, 1998
22. 박철원, 김갑성 : Lipopoly saccharide 유발 토끼 관절염에서 黃柏藥鍼이 관절염증의 억제에 미치는 영향, 大韓鍼灸學會誌, (15)1, 229-248, 1998
23. A. Matsukawa, Ohkawara, T. Maeda, K. Takagi, and M. Yoshinaga : Production of IL-1 and IL-1 receptor antagonist and the pathological significance in lipopolysaccharide-induced arthritis in rabbit. *Clin. Exp. Immunol.* 93, 206-211, 1993
24. 許浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, 305-306, 1994
25. 대한임상병리학회, 조직세포검사학회 : 조직·세포검사 표준수기편람, 서울, 고려의학, 119-120, 1999
26. K. Morgan, R. B. Clague, I. Reynolds and M. Davis : Antibodies to type II collagen in early rheumatoid arthritis, *Brit. J. Rheum.* 32, 333-335, 1993
27. 박동준, 김동집 : 류마티스관절염의 병인, 대한류마티스학회지, 1, 1-12, 1994

28. Prue H. Hart, Gerard F. Vitti Diana R. Burgess, Genevieve A. Whitty, Diana S. Piccoli, and John A. Hamilton : Potential antiinflammatory effects of interleukin 4: Suppression of human monocyte tumor necrosis factor α , interleukin 1, and prostaglandin E2, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 86, 3803-3807, 1989
29. Joseph McDonnell, Lori A. Hoerner, Michael W. Lark, Coral Harper, Tanvi Dey, Julie Lobner, Gerge Eiermann, Diana Kazazis, Irwin I. Singer, Vernon L. Moore : Recombinant human interleukin-1 β -induced increase in levels of proteoglycans, stromelysin, and leukocytes in rabbit synovial fluid. Arthritis Rheum. 35(7), 799-805, 1992
30. American College of Rheumatology AD HOC Committee : Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis, Am. College. Rheumato. 39(5), 713-722, 1996.
31. Michael J. Elliott., Ranvinder N. Maini : New Directions for biological therapy in rheumatoid arthritis, Int. Arch. Allergy Immunol. 104, 112-125, 1994
32. Peter Tugwell, Theodore Pincus, David Yocum, Michael Stein, Oscar Gluck, Gunnar Kraag, Robert McKendry, John Tesser, Philip Baker, and George Wells : Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis, The New England J. Med. 333(3), 137-141, 1995
33. 王琦, 李炳文, 邱德文, 王慶其, 彭營琛 : 黃帝內經素問今釋, 서울, 成輔社, 206-207, 1983
34. 李挺 : 醫學入門, 서울, 南山堂, 卷四, 206, 281, 卷六 455, 1996
35. 姜仁守 : 痺證治療의 用藥에 關한 小考, 大韓韓醫學會誌, (11)1, 245-252, 1990
36. 黃度淵 : 醫宗損益(上), 서울, 麗江出版社, 365, 1993
37. 金正鎮, 金在圭, 朴東錫 : 濃度에 따른 加味疎風活血湯水鍼이 흰쥐의 Adjuvant 關節炎에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌, (7)1, 65-82, 1990
38. 盧富來, 成樂箕 : 生草烏와 法製草烏水鍼이 흰쥐의 Adjuvant 關節炎에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌, (11)1, 435-450, 1994
39. 金正坤, 姜成吉, 朴東錫 : 鍼, 灸 및 秦艽水鍼이 흰쥐의 Adjuvant 關節炎에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌, (6)1, 51-62, 1989
40. 申敏湜, 李鍾秀 : 防風湯이 Adjuvant 誘發 關節炎에 미치는 影響, 大韓韓方再活醫學科學會誌, (4)1, 135-146, 1994
41. 金貞娟, 宋勇善 : 虎杖根에 의한 N.O. 생성 억제가 Adjuvant로 유발된 관절염에 미치는 영향, 大韓韓方再活醫學科學會誌, (7)1, 46-64, 1997
42. 李昊根, 鄭錫熙, 金性洙 : 大羌活湯이 제II형 Collagen유발 관절염에 미치는 영향, 大韓韓方再活醫學科學會誌, (4)1, 87-97, 1994
43. Anna C. H. M. van dinther-Janssen, Evenliene Horst, Gerrit Koopman, Walter Newmann, Rik J. Scheper, Chris J. L. M. Meijer, and Steven T. Pals : The VLA-4/VCAM-1 Pathway is involved in Lymphocyte adhesion to Endothelium in rheumatoid synovium, J. Immunol. 147, 4207-4210, 1991
44. Bruce A. Johnson, George K. Haines, Lisa A. Harlow, and Alisa E. Koch : Adhesion molecule expression in Human synovial tissue, Arthritis Rheum. 36(2), 137-146, 1993
45. 전재범 외 10인 : 류마티스관절염 환자의 활액막 세포와 T세포의 유착에서 ICAM-1의 역할, 대한류마티스학회지, (2)2, 119-125, 1995
46. Lee YH, Park SH, Kwon DW, Park HK,

- Yoon DY, Bae YS, Choe IS and Chung TW. : Overproduction and Purification of Recombinant Human Interleukin-1 β in Escherichia Coli, Korea J.BRM, (3)1, 47-54, 1993
47. T. Fujiwara, S. Kato, I. Itonaga, T. Torisu, and S. Masumi : Fine structure and distribution of lymphatics in the synovial membrane of monkey and human knee joints, Internat. Orthopaed. Scot. 19, 396-402, 1995
48. Mizel S. B., Dayer J. M., Krane S. M., and Mergenhagen S. E. : Stimulation of Rheumatoid synovial cell collagenase and prostaglandin production by partially purified lymphocyte activating factor (IL-1). Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 78, 2474-2486, 1981
49. Pettipher E. R., Higgs G. A., and Henderson B. : IL-1 induces leukocytes infiltration and cartilage proteoglycan degradation in the synovial joint. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 8749-8756, 1986
50. Saklatvala J : IL-1 - Purification and biochemical aspects of its action on cartilage. J. Rheum. 14, 52-58, 1987
51. Leizer T., Clarris B. J., Ash P. E., van Damme J., Saklatvala J., Hamilton J. A. : IL-1 β and IL-1 α stimulate the plasminogen activator activity and prostaglandin E2 levels of human synovial cells. Arthritis Rheum. 30, 562-576, 1987
52. Takayanagi H, Oda H, Yamamoto S, Kawaguchi H, Tanaka S, Nishikawa T, and Koshihara Y : A New Mechanism of Bone Destruction in Rheumatoid Arthritis ; Synovial Fibroblasts Induce Osteoclastogenesis, Biochem. & Biophys. Res. Communi. 240, 279-286, 1997
53. Hua-Xin Liao, PhD, and Barton F. Haynes, MD : Role of Adhesion Molecules In The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Rheumatic Dis. Clin. of North Am. 21(3), 715-740, 1995
54. Michael J. Yellin, Stephen Winikoff, Sarah M. Fortune, David Baum, Mary K. Crow, Seth Lederman, and Leonard Chess : Ligation of CD40 on fibroblasts induces CD54(ICAM-1) and CD106(VCAM-1) up-regulation and IL-6 production and proliferation. J. Leukocyte Biology. 58, 209-216, 1995

= Abstract =

An Experimental Studies on the alleviation effects of Daebangpoongtang(大防風湯) in LPS-induced arthritis.

Won-June Jeon · Gil-Jo Shin · Won-Chul Lee

Dept. of Internal Medicine, Graduate School of Oriental Medicine, Dongguk University

Purpose : This study is to investigate the alleviation effects of Daebangpoongtang in LPS induced arthritis in mice knee joint.

Methods : Daebangpoongtang was chosen to treat the arthritis caused by injecting $300 \mu\text{g}/\text{kg}$ LPS to mice knee joint. The control group had no treatment, while the LPS group was injected $300 \mu\text{g}/\text{kg}$ LPS to mice knee joint and the DBP group was oral administrated of Daebangpoongtang. After injection of $300 \mu\text{g}/\text{kg}$ LPS to mice knee joint, the alteration of synovial lining cell, vessel, fibrosis, distribution of collagen fiber, fibroblast, mast cell, infiltration of inflammation component cell and distribution of ICAM and VCAM was observed by light microscope(BX50).

Results : In the DBP extract treatment group, the distribution of vessel, the enlargement of synovial lining cell layer, the synovial lining cells with filopodia, the fibrosis, the distribution of fibroblast in synovial membrane, the distribution of ICAM and VCAM on the knee joint was less than that of LPS group. Infiltrated lymphocyte into the apical surface had not observed in the DBP extract treatment group. The distribution of mast cell was as same as control group(no treatment group) and it showed granulated type.

Conclusion : According to the above results, it might be considered that the administration of Daebangpoongtang has a curative effect on synovial membrane injury in arthritis by inhibiting increase of vessel, cell adhesion molecule(ICAM and VCAM) in LPS induced arthritis.

Key words : Daebangpoongtang, LPS(lypopolysaccharide), arthritis, alleviation effects.