

熱多寒少湯이 太陰人 腦硬塞症 患者의 細胞活性物質生成調節에 미치는 影響

최의권* · 김경요*

Studies on the Regulatory Effect of Cytokine Production in Patients with Cerebral Infarction by Yuldahansotang

Ch'oi Yei-kwen · Kim Kyung-yo

Department of Sasang Constitutional Medicine, College of Oriental Medicine, Wonkwang University

1. Background and Purpose

According to Sasang constitutional medicine, Yuldahansotang (YHT) is a useful prescription for Taeumin patients with a variety of neurologic disorders. Then, I investigated about certain relationships between the effects of YHT and the changes of immune system, especially cytokine network.

2. Methods

We studied 8 Taeumin patients with Cerebral infarction. They were treated with YHT in constitutional clinic of Wonkwang Kwangju Oriental Hospital. We investigated the changes of cytokine network of them. We also investigated cytokine release by lipopolysaccharide- activated peripheral blood mononuclear cells from healthy Taeumin controls.

3. Results

The mean interleukin (IL)-2 plasma levels were slightly lower in the plasma of patients than in normal group, whereas the mean IL-4, IL-6 and IgE levels were significantly higher. But, there were no significant differences in interferon- γ (IFN- γ) levels between each group.

After administration of YHT for two to four weeks, plasma levels of IFN- γ and IL-2 derived from T helper (Th) 1 cells were elevated significantly, whereas plasma levels of IL-4 and IL-6 derived from Th2 cells were reduced significantly. Plasma levels of IgE were reduced significantly, too. During the period of YHT administration, other adverse effects are not shown.

* 원광대학교 한의과대학 사상의학교실
교신저자 : 최의권 (주소) 광주시 북구 매곡동 44-39 최의권한의원 전화) 062-575-0124 E-mail) dolpung@chollian.net

It is increased significantly to Cytokine release by lipopolysaccharide -activated peripheral blood mononuclear cells from healthy Taeumin controls. And the release of IFN- γ , IL-2 and IL-6 was progressively decreased in the plasma treated with YHT. It shows regulatory effects of YHT to cytokine production.

Key words : Sasang constitution; Yuldahansotang; Taeumim; Cerebral infarction; Cytokine

초 록

1. 연구배경 및 목적

四象醫學에서 熱多寒少湯은 太陰人의 뇌경색증 급성기에 매우 빈번하게 사용되는 처방 중 하나이다. 그래서 저자는 熱多寒少湯 투여에 따른 뇌경색증 환자의 면역계 특히 세포활성물질망계의 변화에 대해 연구하기로 하였다.

2. 방법

원광대학교 광주한방병원 사상의학과에 입원한 뇌경색증 환자 8인(남자 3명, 여자 5명)을 대상으로 하여, 내원 당시와 2.4주간의 열다한소탕 투여 후의 세포활성물질망계의 변화를 추적하였다. 또한 정상태음인의 말초혈액단핵구를 채취하여 리포다당체 처리시의 변화를 熱多寒少湯 전처리 유무에 따라 비교 분석하였다.

3. 결과

IL-2의 혈장 농도는 정상 대조군보다 환자군에서 더 낮았다. IFN- γ 의 경우 역시 정상 대조군보다 약간 낮았으나 통계학적 유의성은 없었다. IL-4, IL-6, IgE의 혈장중 수준은 정상 대조군에 비해 환자군에서 현저히 상승되어 있었다. 그러나, 2.4주간의 熱多寒少湯 투여후 IFN- γ , IL-2의 혈장 중 수준은 현저히 상승되었고, IL-4, IL-6, Ig E 수준은 현저히 억제되었다.

한편 정상 태음인의 말초혈액단핵구에 리포다당체 처리를 한 후 IFN- γ , IL-2, IL-6가 상승되었으나, 熱多寒少湯 전처리를 한 경우에는 이들 물질의 생성이 유의하게 억제되었다.

중심어 : 사상체질, 열다한소탕, 태음인, 뇌경색, 세포활성

I. 緒 論

四象醫學에서는 기존의 辨證施治의 이론과는 달리 모든 사람은 大小의 臟局이 있으며, 이들 간의 相互 均衡과 調和가 깨질 때에 病理 反應이 나타나게 된다고 보고 있다. 예를 들면 太陰人의 경우 中風·高血壓·高脂血症 등 성인병의 발생율이 다른 체질에 비해 높게 나타나는데 이런 현상은 太陰人의 臟局이 肝大肺小하여 이런 불균형이 심화되면 呼散之氣는 不足하고 吸取之氣는 太過하게 되기 때문이라고 보고 있다^{1,3)}. 따라서 이러한 병적 변화에 수반되는 臟局間의 不均衡을 시정하여 주는 것이

치료의 주된 방향이라 할 수 있다.

李濟馬에 의해 太陰人 肝受熱裏熱病을 치료하도록 開發된 熱多寒少湯은 『東醫壽世保元』「新定太陰人應用要藥二十四方」에 그 내용이 소개되어 있다⁴⁾. 李濟馬는 이 處方으로 癩病, 燥熱病, 夢泄病 등을 치료하였는데, 근래에 熱多寒少湯 및 그 加味方들은 太陰人 處方들 중 太陰人의 中風 初期 段階에 가장 사용빈도가 높은 것으로 알려져 있다⁵⁾.

모든 질병의 진행과 치유 과정에서 중요한 역할을 수행하는 면역 반응 중에는 여러 종류의 세포활성물질(cytokine)들이 관여하는데^{6,8)}, 이것들은 다양한 관련 인자를 자극하기도 하고 억제하기도 하여

면역학적 반응을 유도하고 있다. 최근 CD4+ T cell에는 T helper 0(Th 0), Th1 혹은 Th2 등의 아형이 있는 것으로 알려졌는데⁹⁾, 이들 Th1 및 Th2 cell은 인간에서도 발견되었다.¹⁰⁾ Th1 cell과 Th2 cell은 서로 다른 세포활성물질(cytokine)을 만들어내며 이들 물질들간에는 알리지 반응이나 아토피, 또는 기타 다른 질환 및 산욕기와 수유기 후기 등에서 상반된 역할을 하기도 하는 것으로 알려졌다^{11,12)}. 아직 뇌경색증과 관련해서는 Th1 및 Th2 세포에서 유래된 세포활성물질(cytokine)간에 어떠한 상호 관계가 있는지에 대한 연구는 미흡한 상태이나, 뇌경색증의 발병 및 회복과 관련하여 이들 세포활성물질들의 변화가 있을 것으로 예상된다.

최근 四象醫學系에서는 四象處方의 效果를 면역학적 측면에서 입증하고자 하는 시도가 점차 이루어지고 있으나¹³⁾, 아직 Th1 및 Th2 cell에서 생성되는 다양한 세포활성물질간의 상호 관계나 이에 대한 四象方劑의 調節效果에 대한 연구는 아직 시도된 적이 없었다. 저자는 四象醫學的 治療가 일련의 세포활성물질망계(cytokine network)의 변화를 통한 면역학적 반응에 관여할 것이라 생각하며, 太陰人의 腦硬塞症 초기 단계에 특히 熱多寒少湯의 加味方들이 주로 활용되고 있다는 점에 착안하여, 太陰人 뇌경색증 환자들에게서 나타나는 세포활성물질들간의 변화와 熱多寒少湯을 투여했을 때 나타나는 세포활성물질망계의 변화를 살펴보았다.

그리고 이를 위해 저자는 太陰人으로 분류된 뇌경색증 환자의 末梢血液을 채취하여 Th1세포로부터 유도되는 interleukin-2(IL-2), interferon- γ (IFN- γ) 및 Th2 세포로부터 유도되는 IL-4, IL-6 수준이 熱多寒少湯 투여에 의해 어떻게 변화하는가와 주로 IL-4에 의해 합성이 증가되는 IgE의 변화와 tumor necrosis factor- α (TNF- α)의 변화도 관찰하였다. 또한 그 治療 效果를 ex vivo 실험으로 확인하여 보기 위하여, 정상 太陰人 對照群으로부터 末梢血液 單核球를 분리하여 리포다당체(lipopolysaccharide, LPS) 자극 후, 熱多寒少湯에 의한 세포활성물질의 생성에 미치는 영향을 분석하였는데 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實驗方法

1. 實驗對象

1) 實驗群

圓光大學校 韓醫科大學 光州韓方病院 四象醫學科에 1998년 7-8월에 來院한 中風 환자 중 太陰人 8人을 대상으로 실험하였다. 이들 중 女子가 5명, 男子가 3명이었으며 평균 연령은 67.5세, 연령 범위는 56-85세 사이였다. 이들은 腦卒中의 臨床 症狀을 가진 자들로 computerized tomography(CT) 상에서 뇌경색증(cerebral infarction, CI)으로 확진되고, QSCCⅡ 및 同 病院의 四象醫學科 專門醫들의 體質診斷을 통해 太陰人이라 確認된 자들로, 腦硬塞症의 初期로서 熱多寒少湯의 適應症에 해당된다고 판단된 환자들이다. 다만, 최근의 其他 藥物(洋藥 등)의 服用 經歷이 있는 자는 排除하였다.

2) 對照群

對照群은 체질과 상관없이 건강한 성인 10人을 대상으로 하였다. 이들은 男子 5명, 女子 5명으로 평균 연령은 62.5세이고, 연령의 분포는 41-68세 사이였다.

正常 太陰人의 末梢血液 單核球를 採取하여 ex vivo로 실행한 實驗에서 正常人 對照群은 QSCCⅡ 및 同 病院의 四象醫學과 專門醫들의 體質診斷을 통해 太陰人이라 확인된 자들로 男子 1명, 女子 2명 등 총 3人이었으며 평균연령은 32.5세 였다.

3) 採血 및 血漿의 管理

上記 檢査를 통해 腦硬塞症으로 확진되고 體質檢査상 太陰人으로 확인된 환자 8人으로부터 採血하여, 遠心分離하여 血漿을 얻은 다음 定量하기 전까지 -80℃에 보관하였다. 採血은 入院 當時에 採血하여 뇌경색증 환자에서의 세포활성물질 수준의 변화를 살펴보고, 2차 採血은 2-4주간 熱多寒少湯을 投與하여 臨床症狀이 호전된 후에 시행하여, 이를 入院 당시의 수준과 비교하였다.

2. 處方 및 投藥

實驗에 사용한 熱多寒少湯은 圓光大學校 韓醫科大學 光州韓方病院에서 購入한 후 精選하여 사용하

였다. 處方은 李濟馬의 『東醫壽世保元』⁴⁾에 나오는 熱多寒少湯이며 煎湯液을 사용하였고 1日 3回 經口 投與하였으며 每回 1첩씩 投與하였다. 1貼의 분량은 다음과 같다.

Prescription of Yuldahansotang

本草名	生藥名	重量(gr)
葛根	<i>Puerariae Radix (Leguminosae)</i>	16.0
黃芩	<i>Scutellariae Radix (Labiateae)</i>	8.0
蘘本	<i>Ligustici Tenuissimae Radix</i>	8.0
蘿藦子	<i>Raphani Semen (Cruciferae)</i>	4.0
桔梗	<i>Platycodi Radix (Campanulaceae)</i>	4.0
升麻	<i>Cimicifugae Rhizoma (Ranunculaceae)</i>	4.0
白芷	<i>Dahuricae Radix (Umbelliferae)</i>	4.0
Total amount		48.0

3. IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6 및 Tumor necrosis factor α (TNF- α)의 ELISA (enzyme-linked immuno-sorbent assay)

각 세포활성물질의 정량을 위한 ELISA는 96 well 플레이트를 이용하여 이중으로 실험하였다. 각 세포활성물질 단클론항체 (R/D systems, Minneapolis, MN, USA)를 1 μ g/ml로 만들어 플레이트에 100 μ l씩 입힌 다음 4 $^{\circ}$ C에서 하룻밤 동안 배양하였다. 0.05% tween-20(Sigma, St. Louis, MO, USA)을 함유한 phosphate buffered saline (PBS)으로 씻어 내고 1% bovine serum albumin (BSA), 5% sucrose, 0.05% NaN₃가 함유된 PBS로 1시간 동안 저지하였다. 3회 이상 씻어낸 다음 혈장 혹은 각 세포활성물질의 표준품을 첨가하고 37 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 배양하였다. 다시 씻어 낸 다음 0.2 μ g/ml의 바이오틴결합 항-인체 세포활성물질을 첨가하여 37 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 배양하고 streptavidin-alkaline phosphatase를 첨가하여 37 $^{\circ}$ C에서 20분 동안 배양하였다. ABTS 기질(Sigma)를 첨가한 다음 ELISA 판독기를 사용하여 450nm에서 발색도를 측정하였다. 표준 곡선은 재조합 세포활성물질들(R&D systems)을 사용하여 결정하였다.

4. 末梢血液 單核球의 지극

末梢血液 單核球는 Ficoll-hypaque 용액을 층적하여 원심분리하여 얻은 다음, 리포다당체(LPS)로 자극하였다. 자극에 의해 변화된 세포활성물질(cytokine)의 양을 측정하고, 여기에 熱多寒少湯 전처리를 하여 세포활성물질의 양을 비교하여 보았다.

III. 實驗結果

太陰人 뇌경색증 환자 8인에게 약 2-4주 동안 熱多寒少湯을 투약한 결과 임상증상이 현저히 좋아졌으며, 이때 혈장 중 세포활성물질 수준의 변화를 분석한 결과는 다음과 같았다.

1. 혈장 중 IFN- γ 의 수준 변화

뇌경색증 환자군의 혈장 중 IFN- γ 의 수준은 137.4 \pm 13.7pg/ml로 정상 대조군의 140.5 \pm 13.7pg/ml보다 약간 낮았다. 그러나 熱多寒少湯을 경구 복용시킨 후 혈장 중 IFN- γ 수준은 258.5 \pm 53.6pg/ml로 현저하게 증가하였다 (Fig. 1).

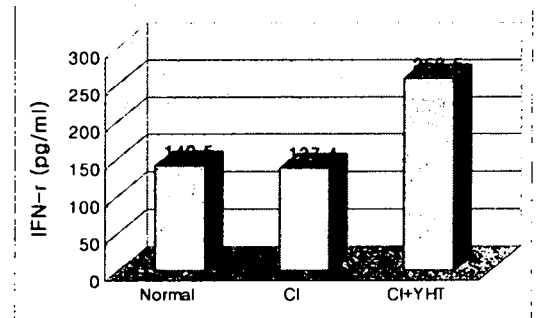


Fig. 1. Effect of YHT on plasma IFN- γ level. YHT was administered to the patients with CI orally for two to four weeks. Data are shown as mean \pm SD.

* Significant difference from each group by Mann-Whitneys u test at $p < 0.01$. YHT : Yuldahansotang. CI : Cerebral infarction

2. 혈장 중 IL-2 수준 변화

혈장 중 IL-2 수준 역시 뇌경색증 환자군이 158.6 \pm 21.7pg/ml로 정상 대조군의 186.9 \pm 11.4pg/ml보다 약간 낮았다. 그러나 熱多寒少湯을 경구복용시킨 후 혈장 중 IL-2 수준은 401.0 \pm 131.7pg/ml로 현저하게 증가하였다 (Fig. 2).

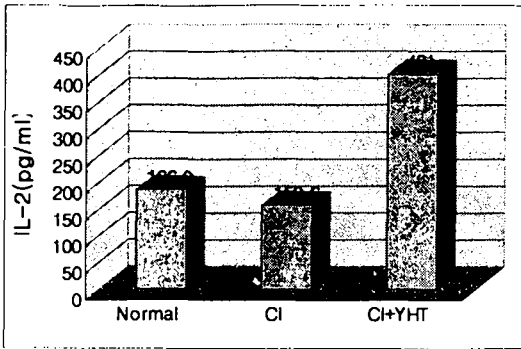


Fig.2. Effect of YHT on plasma IL-2 level. YHT was administered to the patients with CI orally for two to four weeks. Data are shown as mean±SD.
* Significant difference from each group by Mann-Whitneys u test at $p < 0.01$.

3. 혈장 중 IL-4 수준 변화

혈장 중 IL-4 수준은 뇌경색증 환자군이 371.3 ± 44.6 pg/ml로 정상 대조군의 101.7 ± 17.2 pg/ml보다 훨씬 높았다. 그러나 熱多寒少湯을 경구 복용시킨 후 혈장 중 IL-4 수준은 104.9 ± 34.2 pg/ml로 현저하게 감소하였다 (Fig. 3).

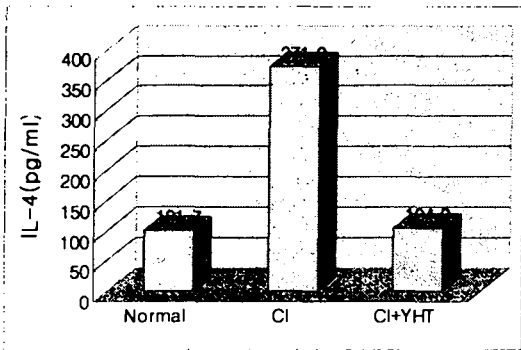


Fig.3. Effect of YHT on plasma IL-4 level. YHT was administered to the patients with CI orally for two to four weeks. Data are shown as mean±SD.
* Significant differences from normal group and CI group, CI group and CI + YHT group by Mann-Whitneys u test at $p < 0.01$.

4. 혈장 중 IL-6 수준 변화

혈장 중 IL-6 수준은 뇌경색증 환자군이 179.0 ± 23.6 pg/ml로 정상 대조군의 68.7 ± 16.3 pg/ml 보다 훨씬 높았다. 그러나 熱多寒少湯을 경구 복용시킨 후 혈장 중 IL-6 수준은 52.6 ± 10.8 pg/ml로 현저하게 감소하였다 (Fig. 4).

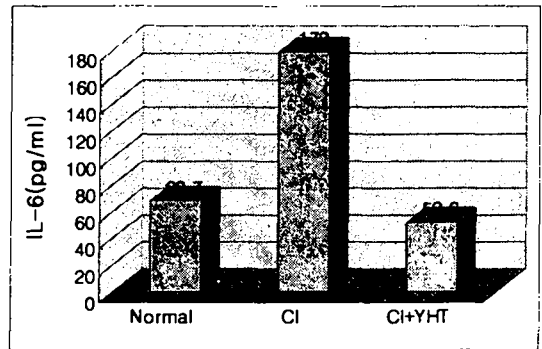


Fig.4. Effect of YHT on plasma IL-6 level. YHT was administered to the patients with CI orally for two to four weeks. Data are shown as mean±SD.
* Significant differences from normal group and CI group, CI group and CI + YHT group by Mann-Whitneys u test at $p < 0.01$.

5. 혈장 중 IgE 수준 변화

혈장 중 IgE 수준은 뇌경색증 환자군이 1945.5 ± 485.1 pg/ml로 정상 대조군의 87.0 ± 10.7 pg/ml 보다 훨씬 높았다. 그러나 熱多寒少湯을 경구 복용시킨 후 혈장 중 IgE 수준은 486.35 ± 31.075 pg/ml로 현저하게 감소하였다 (Fig. 5).

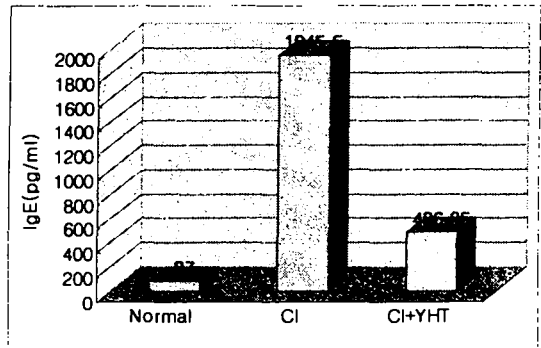


Fig.5. Effect of YHT on plasma IgE level. YHT was administered to the patients with CI orally for two to four weeks. Data are shown as mean±SD.
* Significant differences from normal group and CI group, CI group and CI + YHT group by Mann-Whitneys u test at $p < 0.01$.

6. 혈장 중 TNF-α 수준 변화

혈장 중 TNF-α 수준은 뇌경색증 환자군이 225 ± 10.2 pg/ml로 정상 대조군의 23.88 ± 15.5 pg/ml 보다 훨씬 높았다. 그러나 熱多寒少湯을 경구 복용시킨 후 혈장 중 TNF-α 수준은 234 ± 112.7 로 뇌경색증 환자군과의 비교에서 통계학적인 유의성은 없었다 (Fig. 6).

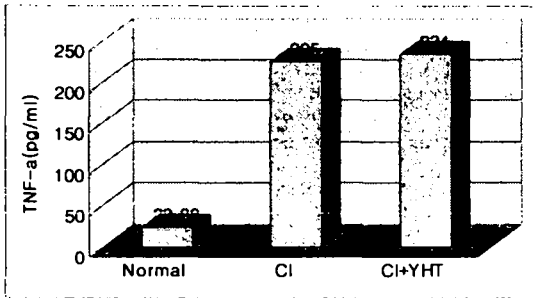


Fig.6. Effect of YHT on plasma TNF- α level. YHT was administered to the patients with CI orally for two to four weeks. Data are shown as mean \pm SD.

*Significant differences from normal group and CI group by Mann-Whitneys u test at $p < 0.01$.

7. 末梢血液單核球로부터 IFN- γ 생성 변화

정상 太陰人의 末梢血液單核球를 분리하여 리포다당체(lipopolysaccharide, LPS) 자극에 의한 熱多寒少湯의 효과를 분석하였다. LPS 처리를 하기 전 IFN- γ 의 정상치는 $0.162 \pm 0.05 \text{ pg/ml}$ 였으나 末梢血液單核球에 LPS($1 \mu\text{g/ml}$) 처리에 의해 IFN- γ 생성은 $0.218 \pm 0.08 \text{ pg/ml}$ 로 현저히 증가하였다. 이어 熱多寒少湯($100 \mu\text{g/ml}$) 전 처리에 의해 IFN- γ 생성은 $0.128 \pm 0.06 \text{ pg/ml}$ 로 현저하게 감소하였다 (Fig. 7).

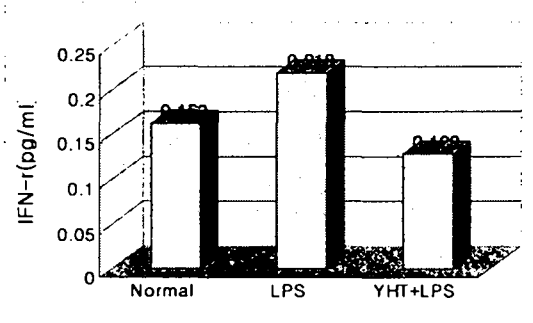


Fig.7. Effect of YHT on IFN- γ production from peripheral blood mononuclear cells. Peripheral blood mononuclear cells (5×10^6) were preincubated with YHT at 37°C for 30 min prior to incubation with LPS (1 ng/ml). Supernatants were harvested after 60 h incubation.

* Significant differences from normal group and CI group, CI group and CI + YHT group by Mann-Whitneys u test at $p < 0.01$.

8. 末梢血液單核球로부터 IL-2 생성 변화

정상 太陰人의 末梢血液單核球를 분리하여 리포다당체 자극에 의한 熱多寒少湯의 효과를 분석하였다. 末梢血液單核球에 LPS($1 \mu\text{g/ml}$) 처리를 하기 전의 정상치는 $0.296 \pm 0.04 \text{ pg/ml}$ 였으며, LPS 처리 후

IL-2 생성은 현저히 증가하여 $1.82 \pm 0.08 \text{ pg/ml}$ 이었다. 이어 熱多寒少湯($100 \mu\text{g/ml}$) 전 처리에 의해 IL-2 생성은 $0.87 \pm 0.1 \text{ pg/ml}$ 수준으로 현저하게 감소하였다 (Fig. 7).

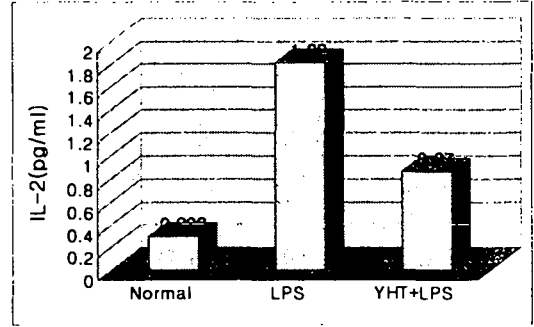


Fig.8. Effect of YHT on IL-2 production from peripheral blood mononuclear cells. Peripheral blood mononuclear cells (5×10^5) were preincubated with YHT at 37°C for 30 min prior to incubation with LPS (1 ng/ml). Supernatants were harvested after 60 h incubation.

* Significant differences from normal group and CI group, CI group and CI + YHT group by Mann-Whitneys u test at $p < 0.01$.

9. 末梢血液單核球로부터 IL-6 생성 변화

정상 太陰人 末梢血液單核球를 분리하여 리포다당체(lipopolysaccharide, LPS) 자극에 의한 熱多寒少湯의 효과를 분석하였다. 末梢血液單核球에 LPS($1 \mu\text{g/ml}$) 처리 전의 정상치는 $44.18 \pm 1.21 \text{ pg/ml}$ 이었으며 LPS 처리에 의해 IL-6 생성은 $54.3 \pm 4.36 \text{ pg/ml}$ 으로 현저하게 증가하였다. 이어 熱多寒少湯($100 \mu\text{g/ml}$) 전 처리에 의해 IL-6 생성은 $51.2 \pm 1.54 \text{ pg/ml}$ 로 약간의 감소를 보였다(Fig. 9).

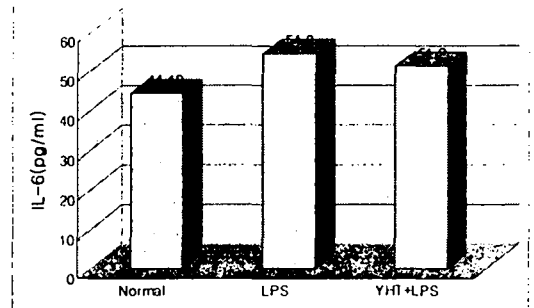


Fig.9. Effect of YHT on IL-6 production from peripheral blood mononuclear cells. Peripheral blood mononuclear cells (5×10^5) were preincubated with YHT at 37°C for 30 min prior to incubation with LPS (1 ng/ml). Supernatants were harvested after 60 h incubation.

* Significant differences from normal group by Mann-Whitneys u test at $p < 0.01$.

IV. 考察

四象醫學의 성과 중 하나를 든다면 기존 韓醫學에서 소외되어 있던 太陰人과 太陽人의 病證藥理를 밝힌 것이라 할 수 있다. 少陰人·少陽人의 病證이 水穀之病證이며 寒熱과 上下升降의 問題를 중심으로 한 病證이라면, 太陰人·太陽人의 病證은 氣液之病證이며 呼散·吸取와 內外緩束의 問題를 중심으로 하고 있다는 것이 李濟馬의 獨特한 持見이었던 것이다⁴⁾¹⁴⁾.

太陰人 裏病은 病理的으로 寒熱로 보면 熱證이고, 潤燥로 보면 燥證이고 臟腑的으로는 肝·肺와 관계되어 있는 病證이다. 氣液呼吸면에서는 呼散不足·吸取過多의 病證이다. 이런 병리적 상태와 관련하여 『東醫壽世保元』에서는 肝熱肺燥, 肝熱熱證癩病, 裏熱癩病, 燥熱病, 虛勞病, 夢泄病 등의 用語(term)가 등장하고 있으나⁴⁾, 근래에는 이를 통칭하여 肝燥熱證과 燥澁便閉證으로 흔히 구분하고 있다¹⁵⁾¹⁶⁾. 단 燥澁便閉證과 肝燥熱證이 서로 별개의 상태가 아니라, 太陰病·少陰病이 그런 것처럼 肝燥熱證이 深化된 상태의 惡候가 燥澁便閉證이라 할 수 있다.

原著에 의거하여 볼 때 太陰人 肝受熱裏熱病의 치료의 큰 줄기는 다음과 같이 요약할 수 있다. 먼저 陽毒發斑이나 陽明經病(目痛·鼻乾·不得臥)과 같이 人體의 上部와 體表를 위주로 반영되는 病證에는 葛根解肌湯 등을 위주로 치료하였고, 燥熱病, 裏熱癩病, 夢泄病 등과 같이 人體의 深部 또는 內部の 병리 변화로 인해 오는 病證은 熱多寒少湯 등을 위주로 치료하였으며, 燥澁의 惡候가 현저한 경우에는 葛根承氣湯, 梔角大黃湯을 사용하였고, 虛勞의 症候가 主訴인 경우는 鹿茸大補湯, 拱辰黑元丹 등으로 치료하였다⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾.

熱多寒少湯은 構成에 있어서는 葛根解肌湯과 동류의 약이라 할 수 있으나, 葛根·黃芩·蘘本의 용량을 더욱 增量하고 羅藤子를 가하여 약의 주된 작용이 人體 淺部보다는 深部로 작용하도록 했다는 점에서 葛根解肌湯과는 다르다¹⁸⁾. 升降浮沈으로 보면 葛根解肌湯이 보다 浮한 성격의 약이라면 熱多寒少湯은 보다 沈한 성격의 약이라고 할 수 있다. 이와 같이 熱多寒少湯과 葛根解肌湯은 약의 구성에 있어서는 공통점이 있지만, 藥의 作用方向이나 輕重

의 속성은 사뭇 다르다고 할 수 있다.

『東醫壽世保元』에서는 熱多寒少湯을 癩病, 燥熱病, 夢泄病의 치료에 사용하였는데, 癩病으로 裏熱證의 양상을 보이되 아직 便閉의 증상이 심각하지 않은 경우, 燥證으로 “諸澁枯澀皺揭”의 症候, 즉 皮膚가 갈갈하고 윤기가 없으며 陰液이나 津液의 滋潤이 부족하고 皮膚나 爪甲이 뜨고 들리는 상태가 나타날 때, 燥熱病으로 引飲·小便多·大便秘 또는 飲一溲二의 症候가 나타날 때 역시 熱多寒少湯을 사용하였다.

熱多寒少湯의 名意를 살펴보면 본래 熱多寒少란 發熱과 惡寒이 반복되는 질환에서 發熱이 나는 시간이 길고 惡寒을 느끼는 시간은 짧음을 의미한다. 이런 양상의 발열 패턴은 장티푸스 등에서 나타나는 티푸스 열의 전형적인 특징이기도 하다. 이는 김¹⁹⁾²⁰⁾ 등이 제시한 19세기 醫療環境과도 유관하다. 李濟馬는 이를 裏熱證에 속하는 것으로 보아 少陽人篇에서는 「少陽人胃受熱裏熱病論」의 서두에 이를 記述하였고, 太陰人篇에서는 「太陰人肝受熱裏熱病論」의 전반부에 이에 대해 記錄하고 있다. 따라서 熱多寒少湯이 본래는 癩病의 치료에 사용되었던 것임을 알 수 있으며, 이는 表寒病의 寒多熱少湯과 대비되는 處方이라 할 수 있다.

『東醫壽世保元』에 나오는 熱多寒少湯의 用例를 살펴보면 李濟馬는 熱多寒少湯의 活用할 때 항상 이를 隨症加減하여 응용하였음을 알 수 있다. 그 중에서도 특히 자주 사용되는 방법이 蘘本과 大黃을 가하여 사용하는 것이었다.

韓醫學에서 말하는 中風이란 현대의학의 腦卒中(stroke) 또는 腦血管疾患(cerebrovascular disease)과 유사한 개념의 용어이다. 뇌졸중에서도 중요한 두 가지 병리과정은 뇌로 공급되는 동맥의 폐쇄 결과 생기는 뇌허혈(cerebral ischemia) 또는 경색(infarction)과 갑작스런 자발성 뇌내출혈(spontaneous intracranial hemorrhage)이라고 할 수 있다¹⁶⁾¹⁷⁾. 단, 본 研究에서 實驗한 8명의 환자들은 모두 뇌경색증에 해당된다.

뇌혈관 질환의 유병율은 40세에는 천명 당 0.5명이며, 70세에는 천명 당 70명 정도에 이른다. 현재 백만 명의 인구집단 중에는 약 12,500건 정도의 뇌혈관질환이 발생하고 있으며, 매년 백만 명당 약 2500명의 새로운 환자들이 발생하고 있다²¹⁾. 腦卒中

의 위험인자로써 고혈압, 심장질환, 심방세동, 당뇨, 장기간의 흡연, 고지혈증 등이 알려져 왔다. 피임약이나 다른 옹고항진상태와 관련된 전신질환도 관련성이 있으나 주요 인자는 아니다²¹⁾²²⁾²³⁾.

뇌졸중 환자들은 정상화되기 힘든 뇌신경계의 손상으로 일상생활에 어려움을 겪는다. 즉 motor strength 및 coordinatin, sensory discrimination, visual function, 언어, 기억 혹은 인지능력 등의 곤란을 수반하게 되는 것이다. 中風의 회복이 완전하게 이루어지는 경우는 드물지만 대개는 수주에서 수개월 사이에서 부분적으로 회복이 일어난다²⁴⁾.

본래 『東醫壽世保元』 「肝受熱裏熱病論」에서는 “太陰人 病證에 卒中風病이 있다.”고 하여 太陰人 體質에 中風이 흔히 발생함을 지적하였고⁴⁾, 송의 논문에서도 조사기간 동안 경희의료원 부속한방병원 사상 의학과에 입원한 中風 환자 중 太陰人의 비율이 다른 체질에 비해 훨씬 높은 비율을 차지하고 있음을 보여주고 있다⁵⁾. 이러한 자료들은 中風이 타 체질들보다 太陰人에서 훨씬 더 높은 빈도로 발생한다는 것을 보여주고 있다.

이와 같이 太陰人에게서 中風이 많이 발생하는 데에는 몇 가지 이유가 있는데, 太陰人은 他 體質에 비해 血中 total cholesterol, total protein, triglyceride, phospholipid 등이 유의하게 높으며²⁾, 비만 환자에 있어서도 太陰人이 가장 많은 비율을 차지하고 있기 때문인 것으로 생각된다³⁾. 또 中風의 위험 인자인 高血壓 역시 전체 高血壓 환자 중 太陰人이 59.4%로 가장 높은 빈도를 보였다¹⁾.

中風의 治療에 대해 李濟馬는 또 “가슴에서 걸떡 걸떡 숨이 막히는 소리가 나고 곧추 보는 데는 반드시 瓜蒂散을 쓰고 손발이 오그라들고 눈을 감는 사람은 牛黃清心丸을 써야 한다.……牛黃清心丸은 집집마다 반드시 있는 것이 아니니 마땅히 遠志, 石菖蒲 가루 각 1돈을 입에 떠서 넣고 이어서 조각 가루 3푼을 코에 넣어넣어라.”고 하였다.⁴⁾ 즉 太陰人의 中風 初證에 牛黃清心丸, 瓜蒂散, 遠志石菖蒲末, 梔角末 등의 약물이 효과가 있다는 것이다. 이러한 약물들은 開竅, 豁痰, 清心 등의 작용을 통해 중추신경을 각성시키고 안정시키는 방향으로 작용한다. 그러나 이런 방법들은 中風에 대한 救急의 방법이 지 장기적인 안목을 갖춘 치료법이라고 보기는 어

렵다. 또 熱多寒少湯 계열의 약물로 中風을 치료했다는 내용 역시 『東醫壽世保元』에서는 나타나지 않고 있다.

中風을 四象醫學의 입장에서 治療하고자 하는 경향은 李濟馬 以後 더욱 활발하게 시도되었다. 현재는 中風을 四象人의 裏病의 범주로 보고 있으며, 초기 단계에 있어서 少陽人은 淸陽上升을 위주로, 太陰人은 燥熱을 풀고 肝熱을 풀어 주는 방향으로, 少陰人은 裏陰降氣하여 順氣시키는 방향으로 치료하고 있다²⁵⁾.

그 중 太陰人의 病證에 특히 多用되는 약물로는 熱多寒少湯의 類方들을 들 수 있는데, 李濟馬가 제시했던 遠志, 石菖蒲, 豬牙皂角 등과 燥澁便閉가 있을 때 사용하는 大黃 같은 약들을 隨症加減하여 사용하는 것이 일반적인 추세이다. 특히 熱多寒少湯에 大黃을 가한 것을 後代의 『東醫四象新編』에서는 淸肺瀉肝湯이라 命名했는데²⁶⁾, 中風 初證치료에 燥熱과 燥澁이 겸한 것을 치료하는 효과적인 약물이다.

熱多寒少湯은 太陰人의 中風치료에 자주 이용되는 處方이지만 그 정확한 약리학적 기전은 분명하게 밝혀지지 않았다. 최근 熱多寒少湯이 中風의 치료에 미치는 영향에 대해 다각적인 실험 연구가 이루어지고 있다. 최²⁷⁾는 熱多寒少湯이 局所 腦血流量을 증가시키고 腦軟膜動脈의 직경을 증가시키며 血壓의 상승을 억제하므로 다양한 뇌의 허혈성 병변을 개선시키는데 기여함을 입증하였다. 그리고 이러한 局所 腦血流量의 증가 기전은 교감신경 β수용체와 prostaglandins, 그리고 cyclic GMP 생성과, 腦軟膜動脈의 직경 증가는 교감신경 β수용체와 관련이 있다고 하였다.

中風의 豫防 및 治療와 관련하여 中風의 위험인자(risk factor)인 고혈압의 조절이 매우 중요시되고 있으며, 최근의 中風 발병율의 감소는 효율적인 고혈압의 관리에서 기인되는 것으로 인정되고 있다. 이와 관련하여 윤²⁸⁾은 實驗動物에 대한 熱多寒少湯의 투여가 高血壓 白鼠의 혈장 중 알도스테론(aldo-sterone) 농도를 낮추고, ANP의 분비를 촉진시켜서 高血壓의 調節에 효과가 있었다고 하였다.

免疫과 韓方治療 간의 관계에 대하여 駱²⁹⁾은 韓方的인 치료의 초점은 이물질의 직접적인 제거보다는 T 세포, B 세포, 대식세포 등 後天性 免疫(acquired

immunity)의 주도 세포 자체를 제어하는데 있으며, 또 근래의 실험적인 논문들 역시 각종 약물들의 세포성 면역 반응, 체액성 면역 반응, T 세포의 아형 분석, 임파절의 임파구 세포의 구성, 대식 세포 탐식 등에 대한 작용면에서 유의할 만한 결과를 보여 준다고 하였다.

免疫과 四象醫學의 관계에 대하여 金²⁹⁾은 四象醫學에서는 각 체질의 病證을 表病과 裏病을 중심으로 소략하게 분류함으로써 체질에 따른 장부간의 상호관계를 정상화하여 균형을 회복하게 하면 면역계의 다양성(diversity)이 충분히 발휘되어 抗病力을 증강시키고 대부분의 病邪에 대항할 수 있다고 하였다.

면역은 크게 선천성 면역(Innate immunity)과 후천성 면역(Acquired immunity)으로 구분할 수 있다. 선천성 면역은 상대적으로 비특이적인 여러 요소로 구성되며 생리적 방어벽, 탐식 작용, 화학적 방어벽이 주축이 되고 있다. 한편 후천성 면역은 외래 물질과 대면한 결과 획득된 것으로 오직 주어진 물질에 노출된 후에만 발달하므로 항상 특이성(specificity)을 나타낸다. 후천성 면역에 참여하는 세포의 주요한 세 가지 형태로는 B세포, T세포, 대식세포를 들 수 있다³¹⁾.

면역계에서 많은 세포들간의 상호작용이 cytokine 이라 불리는 수용성 매개물질에 의해 조절된다. 구조적으로 상이하고 유전적으로 서로 무관한 100개 이상의 cytokine이 현재까지 규명되어져 있다. 이들 대부분은 분자량 6000에서 60000사이의 peptide나 glycopeptide이다. 이들은 호르몬이 특정한 선(gland)에서 생산되는 것과는 달리, 여러 다양한 조직과 세포들에서 생산된다. cytokine중 lymphocyte에 의해 생산되는 것을 lymphokine, monocyte나 macrophage에 의해 생산되는 것을 monokine이라고 한다³²⁾.

최근에 CD4+ T세포에는 T helper (Th0), Th1 혹은 Th2와 같은 아형이 있는 것이 알려졌다. 생쥐 CD4+ T세포에는 서로 다른 세포활성물질(cytokine)을 분비하는 Th세포의 두 가지 형이 있고⁹⁾, 이들 Th1 및 Th2세포는 인간 T세포에서도 발견되었다¹⁰⁾. 이들 Th1 cell과 Th2 cell은 생산해 낼 수 있는 cytokine의 종류에 따라 구분된 것으로, Th1 cell은 IL-2와 IFN- γ 를 만들어내며 IL-12를 발생시키는데

관여하고, Th2 cell은 IgE 항체 합성을 유도하는 interleukin(IL)-4, IL-5 및 IL-6를 합성한다⁹⁾. 반면에 Th1세포는 IgE 항체반응과 Th2세포의 분화를 억제하는 interferon- γ (IFN- γ) 및 IL-2를 합성한다³³⁾.

본 논문에서는 다양한 세포활성물질중에서도 IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6 및 TNF- α 를 중심으로 뇌경색증 환자에서 나타나는 세포활성물질 생산의 변화와 熱多寒少湯을 투여하여 치료함으로써 얻어진 세포활성물질 생산에 대한 조절효과를 추적하여 보았다.

ELISA(Enzyme-linked Immunosorbent Assay)는 최근 radioactive label을 사용하는 많은 분석법을 빠른 속도로 대체해 가고 있는 면역 분석법의 일종이다³¹⁾. 저자는 근래 ELISA 방법이 혈장 중 세포활성물질 혹은 항체의 농도를 측정하는데 광범위하게 사용되고 있기 때문에, 혈장 중 이들 물질을 특이적으로 검출하기 위하여 감도가 높은 이 방법을 선택하여 실험하였다.

저자는 이 실험결과 뇌경색증 환자에서 혈장 중 IFN- γ 와 IL-2 수준이 약간 낮은 반면에 IL-4, IL-6 및 IgE 수준은 정상 대조군보다 약간 높은 것을 발견하였다. 그러나 뇌경색증 환자에 熱多寒少湯 투약에 의해 IFN- γ 와 IL-2 수준은 현저한 증가를 나타냈고 IL-6와 IgE 수준은 현저히 감소하였다.

IFN- γ 는 단구와 대식세포에서 항원 특이적·비특이적 면역반응을 통하여 면역조절능을 증가시키는 중요한 역할을 한다³⁴⁾³⁵⁾. IFN- γ 는 또한 대식세포의 가장 강력한 활성물질이기도 하다. IFN- γ 에 노출되면 대식세포의 항생능력(microbicidal activity)이 증가되고, IL-1, IL-6, IL-8, TNF α 와 같은 monokine을 분비하도록 유도된다. IFN- γ 는 Th1 cell의 활성도를 증가시켜서 세포 중재성 면역을 증가시키고, 반대로 Th2 cell의 증식을 억제하여 체액성 면역을 억제하는 경향이 있다. 이것은 Th2 cell에 의한 IL-4의 생산을 감소시킬 뿐 아니라 B cell에 대한 IL-4의 작용을 강력하게 억제하고 특히 IgE 생산을 억제한다³²⁾. 분비가 감소되면 IgE 생성의 증가 혹은 항원 제거 능력의 감소로 아토피 증상이 심해진다³⁵⁾. IFN- γ 가 IgE 생성을 억제하는 기전은 B세포에서 IL-4 효과 차단 때문인 것³⁶⁾³⁷⁾과 이미 스윗치된 세포에서 IgE 생성을 억제하는 것으로 밝혀졌다³⁹⁾⁴⁰⁾.

본 연구에서 뇌경색증 환자에서 INF- γ 가 감소하

었다는 것은 곧 뇌경색증 환자의 대식세포의 항생능력(antimicrobicidal activity)이 저하되어 있고, Th2 cell의 증식 및 IL-4의 생산, IL-4의 B cell에 대한 작용, IgE생산이 전반적으로 항진될 가능성을 암시한다.

IL-2는 T cell의 증식에 깊이 관여하는 인자이며, IFN- γ , TNF α 등 다양한 cytokine의 생산·분비를 촉진한다. IL-2에 의해 자극된 NK cell은 증강된 세포분해력(cytolytic activity)을 가지게 되고 IFN- γ , GM-CSF, TNF α 를 포함한 많은 종류의 cytokine을 분비하게 된다. 또한 IL-2가 활성화된 대식세포에 계속 작용하면 대식세포의 미생물살해 및 세포독성활성을 증가시키고, hydrogen peroxide, TNF α , IL-6의 분비를 촉진한다. 이상에서와 같이 IL-2의 cytokine 생산에 대한 작용과 B cell, NK cell, macrophage 등의 기능적 속성에 대한 작용, 그리고 T cell 증식에 대한 본질적인 역할 등으로 IL-2는 가장 결정적인 면역조절 cytokine의 위치를 차지하고 있다³²⁾.

따라서 뇌경색증 환자에서 IL-2가 약간 감소했다는 것은 뇌경색증 환자에서 대식세포, NK cell, IFN- γ , TNF- α 등 다양한 면역학적 매개 물질의 역할이 저하되는 경향이 있음을 암시한다.

본 研究에서는 IFN- γ , 및 IL-2치의 경미한 감소를 보였던 뇌경색증 환자에게 熱多寒少湯을 투여함으로써 IFN- γ 및 IL-2 치가 현저하게 상승하는 것을 볼 수 있었다. 熱多寒少湯이 Th1계의 cytokine 생성을 증가시키고, Th2계의 cytokine 생성을 억제하는 방향으로 작용한 것으로 볼 수 있다. 또 이 결과로 보아 熱多寒少湯이 대식세포, NK cell 등의 항생능력(microbicidal activity) 및 세포살해능력을 증진시키며, 반면에 B cell에 의한 체액성 면역을 억제하는 방향으로 작용하리라는 것을 추측할 수 있었다.

IL-4는 활성화된 Th2 cell과 mast cell에서 분비되며, B cell의 증식을 돕는다. 때문에 발견 초기에는 B cell growth factor I(BCGF-I)이라 명명하기도 했다. 이 물질은 heavy chain class switch의 중요한 조절인자로 IgE에 대한 switching을 증진시킨다. IL-4는 또한 Th2 cell의 유도를 증진시키는데, 이들은 호산구 및 mast cell의 증식과 활성을 조절한다. 이런 간접적 조절 작용은 IgE 생산에 직접 영향을 미치므로, IL-4가 알러지성 질환에 핵심적인 역할을 함을

암시한다. 실제로 혈장중 IL-4의 수준은 아토피 소아에서 혈장 IgE 수준과 매우 밀접한 관련이 있다는 것이 밝혀져 있다⁴¹⁾. 즉 IgE 조절에 있어서 IL-4의 역할은 과도한 IgE 생성과 관련된 많은 질환에서 증명된 것이다. 이와 반대로 IL-4는 Th1 cell의 기능을 억제하여 세포성 면역의 여러 면을 통제하고 있다. 이런 점들은 IL-4가 Tcell 중재성 자가면역질환의 치료 등에 임상적 유용성을 가질 가능성을 암시한다³²⁾.

본 연구결과에서도 뇌경색증 환자에서 IL-4 수준의 증가는 알레르기 질환에서 발견되는 높은 수준의 IgE 수준과 밀접한 관련성이 있는 것이 관찰되었다. 뇌경색증 환자에서 IL-4가 이렇게 현저한 상승을 보이는 원인이나 기전에 대해서는 밝혀지지 않았지만, 뇌경색증 환자의 병리적 상황이 면역계에도 현저한 영향을 미치고 있음을 잘 보여주고 있다.

熱多寒少湯의 투여는 이렇게 정상치보다 3-4배 가량 증가되어 있는 뇌경색증 환자의 IL-4 치를 거의 정상에 가까운 수준까지 회복시켰는데, 이를 통해 熱多寒少湯이 뇌경색증 환자에게 나타난 비정상적인 면역학적 반응을 억제하고 정상화시키고 있음을 확인할 수 있었다.

IL-6는 면역 염증과정과 형질세포의 분화 및 간세포에 의한 급성기반응단백질 생성 자극에 중요한 다기능성 조절인자로 알려져 있다⁴²⁾⁴³⁾⁴⁴⁾. 특히 B cell, T cell, 單核球, 신경세포 및 간세포의 분화인자로 알려져 있는데, B cell의 복제와 분화, Ig 생산을 증강시키는 방향으로 작용하는 인자이다. Bjorck⁴⁵⁾ 등은 IL-6 antisense oligonucleotides가 IL-4 및 항-CD40 항체로 자극된 인간 B세포로부터 IgE 생성을 억제하는 것을 관찰하였다. 즉 IL-6 역시 IgE 생성과 밀접한 관련성이 있는 것을 알 수 있다.

한편 IL-6는 다양한 내분비 및 대사 활동과 관련되어 있다. 특히 이 물질은 시상하부-뇌하수체-부신축의 강력한 자극 인자이며, 성장호르몬의 분비를 자극하고 갑상선자극호르몬(Thyroid-stimulating hormone)의 분비를 억제하며 혈청 중 지질 농도를 감소시킨다. 더 나아가 스트레스를 받으면 분비되고 카테콜라민에 의해 억제된다. 순환 IL-6치의 상승은 steroid withdrawal syndrome에서 및 심한 염증이나 감염, 그리고 외상 상태에서 볼 수 있다. 또 IL-6는 여성호르

몬(estrogen) 및 남성호르몬(androgen)에 의해 negative control되고 있으며 골다공증의 병리발생과정에서 핵심적인 역할을 한다⁴⁶⁾.

본 연구에서 뇌경색증 환자의 IL-6 역시 정상 대조군보다 2배 이상 증가해 있었다. 비록 중추신경계 질환에서 인터루킨의 역할에 대한 연구는 이제 걸음마 단계에 불과하지만, 이는 뇌신경질환 환자의 뇌척수액에서 높은 IL-6수준이 관찰되었다는 보고들⁴⁷⁾⁴⁸⁾⁴⁹⁾ 및 IL-6의 과도한 생산이 노화와 만성적인 스트레스 동안의 발병에 중요한 역할을 한다⁴⁶⁾는 견해와 유관하리라 여겨진다.

한편 熱多寒少湯의 투여는 太陰人 뇌경색증 환자의 비정상적으로 상승된 IL-6 수준을 강력하게 억제하여 정상화시키는 것을 볼 수 있었다. 이는 上記한 여러 가지 病理 過程에 대한 熱多寒少湯의 다양한 응용 가능성을 암시하고 있다. 또한 IL-6 역시 IgE 생산과 밀접한 관련을 가지고 있음에 주목할 때 熱多寒少湯이 면역글로부린 생산에도 상당한 영향을 미칠 것이라는 추측을 가능하게 하고 있다.

인체에서 IgE 항체의 조절은 일차적으로 IL-4와 IFN- γ 에 의해 매개된다.⁵⁰⁾⁵¹⁾⁵²⁾ IL-4는 B세포를 활성화하여 IgE 항체를 생성시키고, IFN- γ 는 이러한 효과를 억제한다.⁵³⁾ 쥐 실험모델에서도 IgE 항체 반응의 유도과 조절에 IL-4와 IFN- γ 의 결정적인 역할이 확실하게 증명되었다.⁵⁴⁾ 太陰人 뇌경색증 환자에서 IL-4의 수준이 매우 증가해 있고 IFN- γ 의 수준은 경미한 저하를 보이고 있었으므로 IgE의 수준이 상승해 있을 가능성이 많으리라 사료되었는데, 실험결과 역시 太陰人 뇌경색증 환자에서 IgE의 수준이 정상 수준보다 20배 가까이 증가해 있었다. 알러지 환자가 아닌 太陰人 뇌경색증 환자에서 이런 현저한 IgE의 상승은 뇌경색증의 병리 상태에 수반되는 세포활성물질망계의 변화와 유관하리라 생각된다.

그러나 熱多寒少湯을 투여한 후 비정상적으로 향진되어 있는 IgE 수준은 1/4수준으로 저하되었다. 이런 작용은 熱多寒少湯이 각종 알러지성 질환에서 동반되는 면역학적 이상 반응에도 이용될 수 있으리라는 가능성을 보여주고 있다.

염증성 세포활성물질중 중요한 위치를 차지하고 있는 종양괴사인자 알파(tumor necrosis factor- α , TNF- α)의 변화도 비교하였으나 熱多寒少湯을 투여한 환

자에서 증가하는 양상(투약 전 225 ± 10.2 pg/ml, 투약 후 234 ± 112.7 pg/ml, 환자수=8명)의 자료를 얻었을 뿐 통계학적 유의성은 없었다.

뇌경색증 환자에서 IL-4와 IL-6, IgE 수준이 정상인보다 훨씬 높게 나타나는 이유에 대해서는 아직 밝혀지지 않았으며, 이들 인자가 뇌경색증의 發病과 어떠한 관련이 있는지에 대해서도 규명되지 않았다. 따라서 뇌경색증의 病理을 정확히 이해하기 위해서는 IL-4와 IL-6, IgE의 정확한 역할 규명 역시 필요하리라 생각된다. 어쨌든 熱多寒少湯은 뇌경색증 환자에서 일어나는 이런 免疫學的 변화 특히 세포활성물질망계의 변화를 빠르고 강력하게 정상화시키는 것으로 밝혀졌다.

본 연구결과는 면역반응에 있어서 세포활성물질의 중요성은 확실하지만, 중추신경계의 정상적 환경의 유지 및 확립에 있어서도 중요한 역할을 하고 있을 가능성을 암시하고 있다. 특히 중추신경계의 손상 등에 의한 반응에 있어서 세포활성물질은 병리과정에 폭넓게 관여하고 있는 것을 암시하고 있다. 또한 熱多寒少湯의 투여가 뇌경색 환자에서 나타나는 세포활성물질의 변화를 정상화시키는데 매우 강력한 작용을 가지고 있음을 입증하였다.

正常 太陰人의 末梢血液으로부터 單核球를 분리하여 熱多寒少湯 수침액의 처리에 의한 세포활성물질 생성 변화를 검토하였다. 末梢血液에서 분리한 單核球에 LPS 처리를 하면 單核球에서 각종 cytokine을 분비하게 된다. 그 결과 IFN- γ , IL-2, IL-6의 생성·분비가 모두 증가하였다. 이어 熱多寒少湯이 리포다당체 자극에 의해 유발되는 cytokine의 증가에 미치는 영향을 알아보기 위해 熱多寒少湯을 전처리한 후 IFN- γ , IL-2, IL-6의 생성을 관찰하였다. 그 결과 熱多寒少湯은 리포다당체 자극에 의한 세포활성물질(IFN- γ , IL-2, IL-6)의 생성을 모두 억제시키는 것을 확인할 수 있었다.

이러한 결과는 熱多寒少湯이 太陰人의 비정상적인 세포활성물질의 생성변화를 조절하는 능력을 보유하고 있음을 시사하고 있다. 뇌경색증 환자를 대상으로 한 앞의 실험에서 熱多寒少湯은 IFN- γ 와 IL-2를 상승시켰으나, 이 실험에서는 인위적으로 유발된 IFN- γ 와 IL-2의 상승을 억제함으로써 熱多寒少湯의 약리 작용은 세포활성물질(cytokine)의 일방

적인 생산이나 저하가 아니라 조절(regulation)에 있음을 알 수 있었다.

결론적으로 본 연구에서 저자는 뇌경색증 환자에서 Th1 형과 Th2 형 세포활성물질 사이의 상호작용을 통한 인간 세포활성물질망계의 새로운 관점을 제시했다. 중풍 환자에서 발생하는 변화, 즉 IFN- γ 의 저하, IL-2의 저하, IL-4와 IL-6, IgE의 증가 등은 Th1이 억제되고 Th2가 상승되는 방향의 변화로 나타났다. 반대로 이러한 변화에 대해 熱多寒少湯을 투여한 결과 발생하는 회복 과정은 면역학적으로 Th1형 세포활성물질이 상승되고, Th2형 세포활성물질이 정상 수준으로 억제되는 방향으로 진행되었다.

이상의 연구에서 저자는 太陰人에게 處方되는 熱多寒少湯이 急性期 뇌경색증 환자의 세포활성물질의 불균형을 조절하는 것을 관찰하였다. 앞으로 더욱 상세한 연구가 이루어져야 하겠지만, 저자는 熱多寒少湯이 부분적으로 生體의 生物學的 均衡을 정상화시키는 치료효과를 갖고 있다는 것을 분명하게 예측할 수 있었다.

V. 結論

太陰人 뇌경색증 환자에서 熱多寒少湯에 의한 세포활성물질 생성 조절 효과를 研究한 결과 다음과 같은 結論을 얻을 수 있었다.

1. 太陰人 뇌경색증 환자에 熱多寒少湯 投藥으로 血漿 中 IFN- γ 수준이 현저히 증가되었다.
2. 太陰人 뇌경색증 환자에 熱多寒少湯 投藥으로 血漿 中 IL-2 수준이 현저하게 증가하였다.
3. 太陰人 뇌경색증 환자에 熱多寒少湯 投藥으로 血漿 中 IL-4의 수준은 현저히 감소되었다.
4. 太陰人 뇌경색증 환자에 熱多寒少湯 投藥으로 血漿 中 IL-6의 수준은 현저히 감소되었다.
5. 太陰人 뇌경색증 환자에 熱多寒少湯 投藥으로 血漿 中 IgE 수준은 현저하게 감소되었다.
6. 太陰人 뇌경색증 환자에 熱多寒少湯 투약으로 血漿 中 TNF- α 수준은 증가하는 양상을 나타냈으나 통계학적인 유의성은 없었다.
7. 正常 太陰人으로부터 분리한 末梢血液單核球에 리포다당체(LPS) 자극 후 熱多寒少湯의 효과를 분석한 결과 熱多寒少湯 처리에 의해 IFN- γ 와

IL-2의 生成을 현저히 감소시켰고, IL-6도 감소시키는 양상을 나타냈다.

이상의 결과는 熱多寒少湯에 의한 太陰人 뇌경색증 환자의 치료 효과가 환자 혈장 중 세포활성물질의 변화와 밀접한 관련성이 있다는 것을 암시하고 있다.

參考文獻

1. 김영석 : 高血壓에 대한 臨床的 考察, 대한한의학회지 5(1) : 5-15, 1984.
2. 金敬堯 : 太陰人 男學生의 血液變化에 대한 研究, 사상학회지 3(1) : 168, 1991.
3. 金達來 : 體質別 血清脂質 成分의 分析에 관한 實驗的 考察, 사상학회지 5(1) : 150, 1993.
4. 李濟馬 : 東醫壽世保元, 서울, 여강출판사, pp.65-67, 251-262, 279-282, 1992.
5. 宋一炳 : 四象醫學的 中風管理의 臨床的 研究, 사상학회지 8(2) : 117-130, 1996
6. Kucharzik T, Lering N, Adolf M, Domschke W, Stoll R : Synergistic effect of immunoregulatory cytokines on peripheral blood monocytes from patients with inflammatory bowel disease, Dig Dis Sci, 1997 Apr, 42 : 4, 805-12
7. Yap HK, Cheung W, Murugasu B, Sim SK, Seah CC, Jordan SC : Th1 and Th2 cytokine mRNA profiles in childhood nephrotic syndrome : evidence for increased IL-13 mRNA expression in relapse, J Am Soc Nephrol, 1999 Mar, 10 : 3, 529-37
8. Mencacci A, Del Sero G, Cenci E, dOstiani CF, Bacci A, Montagnoli C, Kopf M, Romani L : Endogenous interleukin 4 is required for development of protective CD4+ T helper type 1 cell responses to Candida albicans, J Exp Med, 1998 Feb, 187 : 3, 307-17
9. Shafer Weaver KA, Corl CM, Sordillo LM : Shifts in bovine CD4 subpopulations increase T-helper-2 compared with T-helper-1 effector cells during the postpartum period, J Dairy Sci, 1999 Aug, 82 : 8, 1696-706

10. Mosmann, T.R., Cherwinski, H., Bond, M.W., Giedlin, M.A., Coffman, R.L., 1986. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *Journal of Immunology* 136, 2348-2357.
11. Del Prete, G., Maggi, E., Parronchi, P., Chretien, I., Tiri, A., Macchia, D., Ricci, M., Banchereau, J., De Vries, J., Romagnani, S., 1988. IL-4 is an essential factor for the IgE synthesis induced in vitro by human T cell clones and their super-natants. *Journal of Immunology* 140, 4193- 4198.
12. de Waal Malefyt R : The role of type I interferons in the differentiation and function of Th1 and Th2 cells, *Semin Oncol*, 1997 Jun, 24 : 3 Suppl 9, S9-94-S9-98
13. 朴性植 : 太陰人 葛根解肌湯과 元持上의 葛根解肌湯이 免疫反應에 미치는 影響, *사상의학회지* 9(1) : 315-338, 1997.
14. 宋一炳 : 韓醫學에 나타난 陰陽觀—四象醫學의 成立背景과 四象醫學에 나타난 陰陽觀—, *사상의학회지* 9(1) : 1-12, 1997
15. 宋一炳 : 四象醫學의 藥理的 考察, 慶熙大大學院, 1968.
16. 李壽瓊 : 東醫壽世保元の 文獻의 資料에 근거한 太陰人 病證에 대한 考察, *사상의학회지* 7(1) : 103-115, 1995.
17. 金鍾悅 : 太陰人 肝受熱裏熱病論을 통해 살펴본 過去醫學과 東醫壽世保元の 陰陽觀의 差異, *사상의학회지* 9(1) : 127-154, 1997.
18. 韓東錫 譯 : 東醫壽世保元註釋, 誠理會出版社, pp.304-305, 1967.
19. 金赫東, 金達來 : 四象醫學속에 나타난 傳染病에 대한 考察, *사상의학회지* 7(1) : 117-125, 1995.
20. 李壽瓊, 洪錫喆, 宋一炳 : 19세기 醫療狀況에 근거한 四象醫學 病理觀의 특징에 관한 考察 — 太陰人 病證을 중심으로 —, *사상의학회지* 9(2) : 57-66, 1997.
21. I.M.S. Wilkinson : *Essential Neurology*, Second edition, Oxford, Blackwell Scientific Publications, p. 63, 1993.
22. Raymond D. Adams, Maurice Victor, Allan H. Ropper 著, 아담스신경과학 편찬위원회 編 : *신경과학*, 서울, 정담, pp. 715-718, 1998.
23. John Gilogy : *Basic Neurology*, Second edition, New York, Mcgraw-Hill Inc., p.128,1992
24. Kawamata, T., Dietrich, W.D., Schaller, T., Gotts, J.E., Cocke, R.R., Benowitz, L.I., Finklestein, S.P., 1997. Intracisternal basic fibroblast growth factor enhances functional recovery and up-regulates the expression of a molecular marker of neuronal sprouting following focal cerebral infarction, *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America* 94, 8179-8184.
25. 宋一炳 : 四象醫學의 中風管理法, *대한한방내과학회지* 15(2) : 103-111, 1995.
26. 元持常 : 東醫四象新編, 서울, 종합의원사, p.27, 1974.
27. 崔容準 : 熱多寒少湯이 血壓, 局所腦血流量 및 腦軟膜動脈에 미치는 影響, *四象醫學會誌* 10(1) : 285-293, 1998.
28. 尹泓植 : 太陰人 熱多寒少湯과 調胃續命湯이 自然發症 高血壓 白晝의 血壓과 腎臟機能에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1998.
29. 駱和生 著, 安德均 譯 : 면역과 한방, 열린책들, 서울, p.71, 1992
30. 金敬堯 : 難治病과 免疫 그 四象醫學의 接近, *사상의학회지* 7(2) : 122, 1995
31. Eli Benjamini, Sidney Leskowitz : *Immunology A short course*, Alan R. Liss, Inc., New York, 1988, p. 2
32. Daniel P. Stites, Abba I. Terr, Tristram G. Parslow : *Basic & Clinical Immunology*, 8th edition, London, Appleton & Lange, p.105, 1994.
33. Gajewski, T.F., Fitch, F.W., 1988. Anti-proliferative effect of IFN-gamma in immune regulation. I. IFN-gamma inhibits the proliferation of Th2 but not Th1 murine helper T lymphocyte clones. *Journal of Immunology* 140, 4245-4252.
34. Peleman, R., Wu, J., Fargeas, C., Delespesse, G., 1989. Recombinant interleukin 4 suppresses the production of interferon gamma by human mononuclear cells. *Journal of Experimental Medi-*

- cine 170, 1751-1756.
35. Vercelli, D., Jabara, H.H., Lauener, R.P., Geha, R.S., 1990. IL-4 inhibits the synthesis of IFN-gamma and induces the synthesis of IgE in human mixed lymphocyte cultures. *Journal of Immunology* 144, 570-573.
 36. Tang, M.L., Kemp, A.S., Thorburn, J., Hill, D.J., 1994. Reduced interferon-gamma secretion in neonates and subsequent atopy. *Lancet* 1 344, 983-985.
 37. De Vries, J.E., Gauchat, J.F., Aversa, G.G., Punnonen, J., Gascan, H., Yssel, H., 1991. Regulation of IgE synthesis by cytokines. *Current Opinion in Immunology* 3, 851-858.
 38. Thyphronitis, G., Tsokos, G.C., June, C.H., Levine, A.D., Finkelman, F.D., 1989. IgE secretion by Epstein-Barr virus-infected purified human B lymphocytes is stimulated by interleukin 4 and suppressed by interferon gamma. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America* 86, 5580-5584.
 39. King, C.L., Gallin, J.I., Malech, H.L., Abramson, S.L., Nutman TB., 1989. Regulation of immunoglobulin production in hyperimmunoglobulin E recurrent-infection syndrome by interferon gamma. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America* 86, 10085-10089.
 40. Chretien, I., Pene, J., Briere, F., De Waal Malefijt, R., Rousset, F., De Vries, J.E., 1990. Regulation of human IgE synthesis. I. Human IgE synthesis in vitro is determined by the reciprocal antagonistic effects of interleukin 4 and interferon-gamma. *European Journal of Immunology* 20, 243-251.
 41. Matsumoto, T., Miike, T., Yamaguchi, K., Murakami, M., Kawabe, T., Yodoi, J., 1991. Serum levels of soluble IL-2 receptor, IL-4 and IgE-binding factors in childhood allergic diseases. *Clinical and Experimental Immunology* 85, 288-292.
 42. Gauldie, J., Richards, C., Harnish, D., Lansdorp, P., Baumann, H., 1987. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America* 84, 7251-7255.
 43. Hirano, T., Taga, T., Nakano, N., Yasukawa, K., Kashiwamura, S., Shimizu, K., Nakajima, K., Pyun, K.H., Kishimoto, T., 1985. Purification to homogeneity and characterization of human B-cell differentiation factor (BCDF or BSFp-2). *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America* 82, 5490-5494.
 44. Hirano, T., Yasukawa, K., Harada, H., Taga, T., Watanabe, Y., Matsuda, T., Kashiwamura, S., Nakajima, K., Koyama, K., Iwamatsu, A. et al., 1986. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. *Nature* 324, 73-76.
 45. Bjorck, P., Larsson, S., Andang, M., Ahrlund-Richter, L., Paulie, S., 1998. IL-6 antisense oligonucleotides inhibit IgE production in IL-4 and anti-CD40-stimulated human B-lymphocytes. *Immunology Letters* 61, 1-5.
 46. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP : The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease, *Ann Intern Med*, 1998 Jan, 128 : 2, 127-37
 47. Frei, K., Leist, T.P., Meager, A., Gallo, P., Leppert, D., Zinkernagel, R.M., Fontana, A., 1988. Production of B cell stimulatory factor-2 and interferon gamma in the central nervous system during viral meningitis and encephalitis. Evaluation in a murine model infection and in patients. *Journal of Experimental Medicine* 168, 449-453.
 48. Houssiau, F.A., Bukasa, K., Sindic, C.J., Van Damme, J., Van Snick, J., 1988. Elevated levels of the 26K human hybridoma growth factor (interleukin 6) in cerebrospinal fluid of patients with acute infection of the central nervous system. *Clinical and Experimental Immunology* 71, 320-323.
 49. Leppert, D., Frei, K., Gallo, P., Yasargil, M.G., Hess, K., Baumgartner, G., Fontana, A., 1989.

- Brain tumors : detection of B-cell stimulatory factor-2/ interleukin-6 in the absence of oligoclonal bands of immunoglobulins. *Journal of Neuroimmunology* 24, 259-264.
50. Delespesse, G., Sarfati, M., Heusser, C., 1989-90. IgE synthesis. *Current Opinion in Immunology* 2, 506-512.
51. Romagnani, S., 1990. Regulation and deregulation of human IgE synthesis. *Immunology Today* 11, 316-321.
52. Gascan, H., Gauchat, J.F., de Waal Malefyt, R., Schneider, P., Yssel, H., de Vries, J.E., 1991. Regulation of human IgE synthesis. *Clinical and Experimental Allergy* 21 Suppl 1, 162-166.
53. Vercelli, D., Jabara, H.H., Lauener, R.P., Geha, R.S., 1990. IL-4 inhibits the synthesis of IFN-gamma and induces the synthesis of IgE in human mixed lymphocyte cultures. *Journal of Immunology* 144, 570-573.
54. Finkelman, F.D., Holmes, J., Katona, I.M., Urban, J.F. Jr, Beckmann, M.P., Park, L.S., Schooley, K.A., Coffman, R.L., Mosmann, T.R., Paul, W.E., 1990. Lymphokine control of in vivo immunoglobulin isotype selection. *Annual Review of Immunology* 8, 303-333.