

肛腸療法에 의한 枳實의 卽刻型 알레르기 反應 抑制 效果

李 泰 旭* · 文 九* · 元 泰 喜*

ABSTRACT

Inhibitory Effect of Immediate-Type Allergic Reaction of *Poncirus trifoliata* L. by Anal Therapy

Lee Jin-wook · Moon goo · Won Jin-hee

Anal therapy is another way of taking medicine. It is a traditional pathway but not available in common situation. Nevertheless, it has many benefit and usefulness, it has not treated so much.

The dried immature fruit of *Poncirus trifoliata* L.(Ji-Sil) is widely used to treat urticaria, itch and indigestion in traditional Korean Medicine.

So this study was carried out to examine the effect of an aqueous extract from immature fruit of *Poncirus trifoliata* L. on immediate-type allergic reaction by anal administration. Anal administration of *Poncirus trifoliata* L. showed a marked inhibition rate in systemic immediate-type allergic reaction with a dose of 0.1 - 1 g/kg 1 hr before intraperitoneal injection of compound 48/80. Anal administration of *Poncirus trifoliata* L. (0.1 -1 g/kg) significantly reduced plasma histamine contents induced by compound 48/80. Anal administration of *Poncirus trifoliata* L. (10 g/kg) also inhibited to 44.6% ($P<0.01$) local allergic reaction activated by anti-dinitrophenyl (DNP) IgE. In addition, *Syzygium aromaticum* dose-dependently inhibited the histamine release from the peritoneal mast cells by compound 48/80 or anti-DNP IgE. These results provide evidence that anal therapy of *Poncirus trifoliata* L. may be beneficial in the treatment of systemic and local immediate-type

* 圓光大學校 韓醫科大學 脾系內科學教室

hypersensitivity by inhibition of histamine release from mast cells *in vivo* and *in vitro*.

I. 緒 論

近來 韓醫學에서는 特定疾病에 대한 治療效果를 높이기 위해 經口投與 以外の 多様な 投與方法을 摸索하고 있으며 肛腸療法은 이러한 노력의 하나이다. 특히 肛腸療法 중 가장 많이 活用되고 있는 保留灌腸은 使用이 簡便하고 副作用이 적어서 그 活用度가 漸次 增加하고 있다.¹⁻²⁾

지금까지 肛腸療法을 利用한 實驗研究로는 李³⁾가 肛腸療法에 의한 小青龍湯의 알레르기 反應 抑制 效果를 報告하였으며, 姜⁴⁾이 肛腸療法(保留灌腸)에 의한 小柴胡湯의 아나필락시 쇼크 抑制效果를 報告하였으며, 趙⁵⁾는 肛腸療法에 의한 丹蔘抽出液의 알레르기반응 抑制效果를 報告한 바 있다.

枳實(*Poncirus trifoliata* L.)은 우리나라에서 廣範圍하게 자라고 있는 탕자의 未熟果로 그 性味는 苦寒하여 破氣散積, 行痰消痞, 下氣通便 등의 作用이 있으며, 臨床적으로 便秘, 痢疾, 食滯, 消化不良, 胃擴張, 肝炎, 膽囊炎, 胃酸過多, 子宮下垂, 脫肛, 急性氣管支炎, 氣管支喘息, 胃腸病으로 惹起된 皮膚疾患등의 治療에 사용되고 있는 天然物이다.⁶⁻¹¹⁾

실제 臨床⁶⁻¹¹⁾ 및 실험에서는 물론 民間藥¹²⁾ 으로서도 알레르기와 관련된 疾患의 治療에 枳實의 效果가 보고되고 있다.

그러나 아직까지 枳實의 保留灌腸에 의한 알레르기 反應 抑制 效果는 報告된 바 없다.

이에 著者는 알레르기 抑制 效果가 있다고 알려진 代表的인 韓藥材인 枳實을 利用하여 compound 48/80에 의해 유도되는 全身性 즉각형 알레르기 反應 및 抗 IgE 抗體에 의해 유도되는 국소성 즉각형 알레르기 反應에 있어서 枳實의 效能을 分析하고, 그 作用機轉을 세포수준에서 규명하였으며, 또한 枳實水浸液에 의한 保留灌腸과 經口投與의

效果를 比較해 보고자 實驗을 實施하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實驗 材料 및 方法

1. 材料

(1) 藥材

本 實驗에 使用한 枳實은 보화당 한의원 (전북 익산)에서 購入하여 乾燥生藥을 精選하여 使用하였다.

(2) 試藥

Compound 48/80, anti-dinitrophenyl (DNP) IgE, DNP-human serum albumin (HSA)과 metrizamide는 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)에서 구입하였다. α -minimal essential medium은 Flow Laboratories (Irvine, UK)에서, fetal calf serum은 Life Sciences (Grand Island, NY)에서 구입하였다.

(3) 動物

생쥐 (Balb/c mice)와 흰쥐 (Wistar rats)는 대한 실험동물센터 (음성, 충북)에서 구입하여 실험중에는 온도는 $22\pm 1^{\circ}\text{C}$, 습도는 $55\pm 10\%$ 가 유지되는 laminar air-flow room에서 사육하였다.

2. 方法

(1) 枳實水浸液의 調製

약탕기에 약물 및 적량의 증류수를 넣고 70°C 에서 5시간동안 추출하였다. 수침액은 $0.45\ \mu\text{m}$ 여과지를 이용하여 여과한 다음 냉동건조하였다. 건조

한 추출 약물은 생리식염수 혹은 Tyrode buffer A (10 mM HEPES, 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.4 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 5.6 mM glucose, 0.1% bovine serum albumin)에 사용전에 용해시켰다.

(2) Compound 48/80에 의한 전신성 즉각형 알레르기 反應

枳實은 compound 48/80 (7 mg/kg)을 腹腔內 투여하기 60분전 및 5, 10, 20분후에 直腸 혹은 口腔內에 投與하였다. 약물의 直腸內 投與를 위해 Ketamine (6 mg/g)을 腹腔注射하여 麻酔시킨 다음 stomach sonde 끝이 생쥐의 直腸內에 완전히 들어 가도록 한 후에 直腸內에 분포하여 있는 모세혈관이 파괴되지 않도록 장갑을 끼고 sonde가 들어간 항문의 윗부분 피부를 지긋이 눌러준 다음 서서히 약물을 투여하였다. 약물투여 후에 즉시 순간접착제를 발라 주었다. 치사율은 즉각형 알레르기 反應을 유발시킨후 60분동안 관찰하여 결정하였다. 치사율의 관찰이 끝난 직후 생쥐의 심장 혈액으로부터 혈장을 분리하여 히스타민을 정량하였다.

(3) 국소에서 즉각형 알레르기 反應 시험

IgE 依存的 皮膚反應인 국소의 수동피부 알레르기 反應 시험은 피부에 anti-DNP IgE (10 µg)를 피내 주사한 48 시간 후에 흰쥐의 꼬리 정맥에 DNP-HSA (0.1 mg)와 4% Evans blue (1:4)를 주사하여 일으켰다. 30 분후에 흰쥐를 마취시킨후 피내주사한 피부를 절개하여 염색된 부위의 Evans blue 양을 측정하였다.¹⁸⁾

(4) 히스타민 정량

혈장 혹은 肥滿細胞의 배양상층액 중에 있는 히

스타민의 정량은 Shin등¹⁹⁾의 방법으로 하였다. 간단히 설명하면 에펜돌프 튜브에 시료 500 µl를 넣고 0.1 N-HCl 450 60% 과염소산 용액 50 µl를 넣고 혼합 후 원심분리 (1,500 rpm, 20 min)하여 그 상층액 800 µl를 5 N-NaOH 용액 500 µl, 증류수 3 ml, *n*-Butanol 10 ml 및 NaCl 1.2 g을 혼합한 시험관에 넣고 진탕 후 원심분리 (2,000 rpm, 10 min)하였다. Butanol층 8 ml를 50 ml 시험관에 넣고 0.1 N-HCl 용액 3 ml, *n*-Heptane 10 ml를 가하여 진탕 후 원심분리 (2,000 rpm, 10 min)하였다. 여기에서 얻어진 수층 2 ml에 1 N-NaOH 용액 400 µl와 1% *o*-Phthaldialdehyde 용액 100 µl를 넣고 수욕상 (37°C) 에서 3 분동안 反應시킨다음, 3 N-HCl 용액 200 µl를 넣고 혼합 후 2 분 동안 방치하여 spectrofluorometer ($\lambda_{ex}=360$ nm, $\lambda_{em}=440$ nm)로 형광도를 측정하였다.

히스타민 遊離 抑制率(%)은 다음과 같이 계산하였다.

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{[(\text{약물을 부가하지 않았을 때의 히스타민양} - \text{약물을 부가하였을 때의 히스타민양}) / \text{약물을 부가하지 않았을 때의 히스타민 양}] \times 100$$

(5) 腹腔 肥滿細胞 분리

김 등¹⁵⁾의 방법에 준하여 腹腔 肥滿細胞를 분리하였다. 간단히 설명하면 생쥐를 에테르로 마취시킨 후 0.1% gelatin을 함유한 Tyrode buffer B (NaCl, NaHCO₃, KCl, NaH₂PO₄, glucose) 약 20 ml를 腹腔內에 주입하고 30 초간 복벽을 가볍게 마사지한 후 복벽 중앙선을 조심스럽게 절개하여 腹腔細胞를 함유한 세척액을 파스퇴르 피펫으로 채취하였다. 腹腔細胞를 150 × g로 10 분간씩 3 회 반복하여 원침시킨 후 상층 부유액을 버리고 동일 Tyrode buffer B로 재부유시켰다. 이 세포부유액중 肥滿細胞는 22.5% w/v metrizamide를 이

용하여 Yurt 등¹⁶⁾의 방법으로 분리 정제하였다.

(6) 통계학적 분석

모든 결과는 mean ± SE로 나타내었으며, 통계학적 분석은 student's t-test로 행하였다. 유의성 검증은 대조군 (Saline군)과 비교하여 결정하였다.

III. 實驗成績

1. 枳實의 肛腸療法에 의한 전신적 즉각형 알레르기 反應 抑制 效果

비 면역학적 자극제인 compound 48/80을 腹腔內 주사하여 즉각형 알레르기 反應을 유발시켰다. 치사율은 compound 48/80 을 腹腔內 주사한 다음 60분동안 감시하여 결정하였다. Table 1에 나타낸 바와 같이 대조군으로 40 μ의 생리식염수를 생쥐의 항문에 투여한 다음 compound 48/80 (8 mg/kg)의 주사에 의해 치명적인 즉각형 알레르기 反應으로 100% 치사율을 나타내었다. 그러나 枳實을 compound 48/80 주사 1시간전에 0.01 - 1 g/kg의 범위에서 肛腸療法으로 투여했을 때, compound 48/80에 의한 치사율이 용량의존적으로 감소하였다 (n=10/group). 특히 枳實 1 g/kg의 농도에서는 생존율이 50±10%이었다. 枳實의 경구 투여에 의한 전신적 즉각형 알레르기 反應 抑制 效果는 0.5 g/kg에서도 생존율이 100%이었다 (Table 1). 다음은 즉각형 알레르기 反應에 있어서 枳實의 肛腸療法에 의한 자극 물질 주사후의 抑制 效果를 검토하기 위하여 枳實 (1 g/kg)을 compound 48/80 투여 직후, 5분, 10분 및 20분 후에 투약했을 때 생쥐의 치사율을 실험하였다. Table

2에 나타낸 것처럼 compound 48/80 투여 직후부터 10분까지 현저한 效果를 보였다. 枳實 (1 g/kg) 투여에 의한 외견상 생리적인 이상은 관찰되지 않았다(Table 2).

2. 枳實의 肛腸療法에 의한 혈장중 히스타민의 유리 抑制 效果

枳實의 항장내 투여에 의한 즉각형 알레르기 反應의 抑制 기전을 규명하기 위하여, 혈장중 히스타민 수준의 변화를 분석하였다. 생쥐 腹腔에 compound 48/80을 주사하기 1시간 전에 枳實 (0.01 - 1 g/kg)을 항장내에 투여하였다. Compound 48/80을 주사한 15분 후에 생쥐의 심장으로부터 혈액을 얻어 혈장을 분리하여 히스타민의 양을 측정하였다. 枳實 투여에 의해 용량의존적으로 compound 48/80의 주사에 의한 혈장내 히스타민의 방출이 抑制되었다 (Fig. 1). 특히 枳實 0.1 - 1 g/kg 에서는 그 效果가 현저하였다 (P < 0.01).

3. 枳實의 肛腸療法에 의한 국소 즉각형 알레르기 反應의 抑制 效果

다음은 枳實의 항장내 투여에 의한 면역학적 방법으로 유발된 국소적 피부 즉각형 알레르기 反應에 미치는 效果를 실험하기 위하여 전형적인 수동 피부 즉각형 알레르기 反應 실험동물 모델을 이용하였다. 수동 피부 즉각형 알레르기 反應은 肥滿細胞 표면에 존재하는 IgE 수용체에 결합하는 특이 IgE 抗體를 생체 국소에 수동적으로 투여한 다음 抗原을 주사하여 일으키는 皮膚反應이다.¹⁷⁾ 대조군에는 생리식염수를 주사하였다. 抗體 주사 48시간 후에 抗原인 DNP-HSA 및 evans blue 색소를 생쥐의 꼬리 정맥에 주사하여 색소의 국소누출

량을 정량하여 비교하였다. 枳實은 抗原으로 야기 하기 1시간 전에 투여하여 누출된 색소를 정량한 결과 Table 3에 나타낸 바와 같이 枳實 0.1 - 10 g/kg에서 현저한 抑制率을 나타냈다 ($P < 0.01$).

4. 腹腔 肥滿細胞의 자극에 의한 히스타민 방출에 있어서 枳實의 抑制 效果

다음은 생체의 실험으로 枳實이 肥滿細胞의 자극물질인 compound 48/80과 anti-DNP IgE의 처리에 의한 히스타민의 방출을 抑制하는 지를 실험하였다. 腹腔 肥滿細胞에 枳實을 처리하고 10분 후에 compound 48/80 및 anti-DNP IgE와

DNP-HSA를 처리하여 히스타민의 방출량을 측정하였다. 枳實 (0.1 - 1000 g/ml)은 농도의존적으로 肥滿細胞로부터 compound 48/80 유도성 히스타민 방출을 抑制했다 (Fig. 2). 枳實 10 - 1000 g/ml 에서는 현저한 抑制率을 나타냈다 ($P < 0.01$). 또한 枳實 (0.1 - 1000 g/ml)은 anti-DNP IgE 유도성 히스타민의 방출을 농도의존적으로 抑制했다. (Fig. 3). 특히 이 경우에 枳實은 100, 1000 g/ml 농도에서 현저한 抑制率을 보였다. 위의 모든 실험에서 枳實에 의한 세포 독성은 거의 관찰할 수 없었다 (trypan blue uptake).

Table 1. Effect of *Poncirus trifoliata* L. on compound 48/80-induced immediate-type allergic reaction

<i>Poncirus trifoliata</i> addition (g/kg)	L. Compound 48/80 (8 mg/kg)	Mortality (%)	
		Oral	Anal
None (Saline)	+	100	100
0.01	+	100	100
0.1	+	50 ± 10*	80 ± 20*
0.5	+	0*	60 ± 10*
1	+	0*	50 ± 10*
1	-	0	0

Mortality (%) within 1 hr following the compound 48/80 injection is presented as the No. of dead rats × 100/total No. of experimental rats.

* $P < 0.01$; significantly different from the saline value.

Table 2. Time-dependent effect of *Poncirus trifoliata* L. on compound 48/80-induced systemic immediate-type allergic reaction

<i>Poncirus trifoliata</i> L. addition (g/kg)	Time (min)	Compound 48/80 (7 mg/kg)	Mortality (%)	
			Oral	Anal
None (Saline)	0	+	100	100
1	0	+	0	50 ± 10*
	5	+	0	50 ± 10*
	10	+	30 ± 10*	60 ± 10*
	20	+	100	100

Mortality (%) within 1 hr following the compound 48/80 injection is presented as the No. of dead mice × 100/total No. of experimental mice.

* $P < 0.01$; significantly different from the saline value.

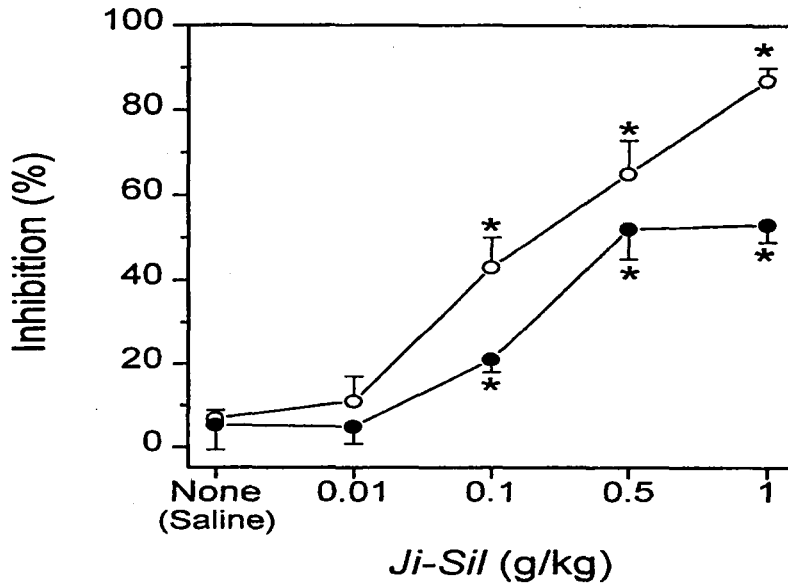


Fig. 1. Effect of *Poncirus trifoliata* L. on compound 48/80-induced plasma histamine release. Data are presented as the means \pm SE of three independent experiments. (●); Anal, (○); Oral.

* $P < 0.01$; significantly different from the saline value.

Table 3. Effect of *Poncirus trifoliata* L. on the 48-hr PCA in rats

<i>Poncirus trifoliata</i> L. addition(g/kg)	Amount of dye (g/site)	Inhibition (%)
None (Saline)	17.5 \pm 3.2	-
1 (Oral)	6.1 \pm 2.9	65.1*
0.01 (Anal)	17.0 \pm 4.6	2.9
0.1 (Anal)	12.8 \pm 3.5	26.9*
1 (Anal)	10.4 \pm 2.2	40.6*
10 (Anal)	9.7 \pm 1.5	44.6*

Data are presented as the means \pm SE of three independent experiments.

* $P < 0.01$; significantly different from the saline value.

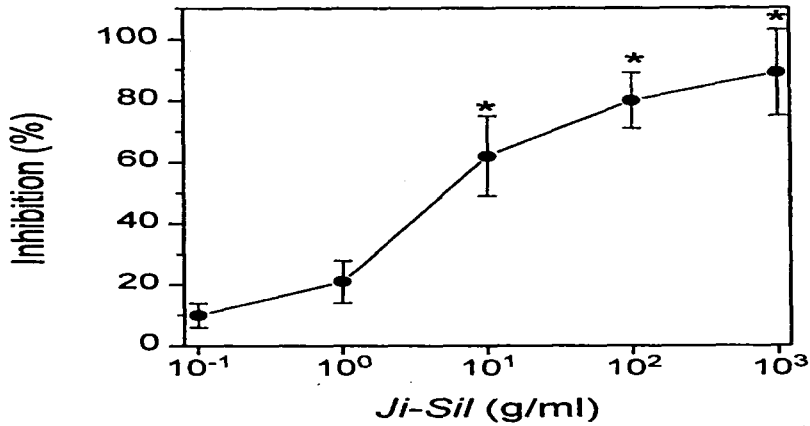


Fig. 2. Effect of *Poncirus trifoliata* L. on compound 48/80-induced histamine release from peritoneal mast cells. Data are presented as the means \pm SE of six independent experiments.

* $P < 0.01$; significantly different from the saline value.

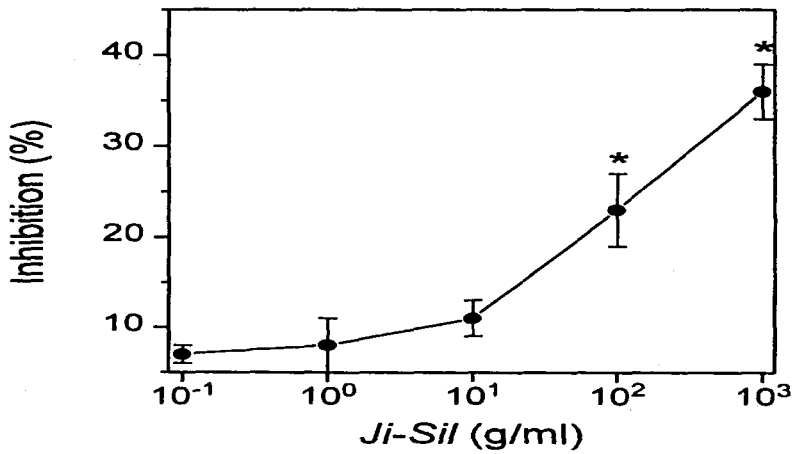


Fig. 3. Effect of *Poncirus trifoliata* L. on IgE-mediated histamine release from peritoneal mast cells. Data are presented as the means \pm SE of six independent experiments.

* $P < 0.01$; significantly different from the saline value.

IV. 考 察

肛腸療法은 後漢時代의 張仲景이 「傷寒雜病論」¹⁸⁾에서 “...此謂津液內竭 雖不可攻之 …… 宜蜜煎導而通之 若土瓜根及大猪膽汁 皆可爲導...”라고 하여 導法을 應用한 것이 그 嚆矢¹⁾이다.

保留灌腸은 煎湯한 藥液을 肛門에 管入하거나 大腸內에 滴入시켜 疾病을 治療하는 方法으로 肛腸療法중 가장 많이 使用되어지며 韓醫學의 整體觀과 局所藥物作用을 통하여 治療效果를 發揮하고, 適用할 수 있는 範圍가 넓어 大腸과 肛門部位의 局所疾患은 물론 內科, 外科, 婦人科, 小兒科 등의 病症에 모두 使用할 수 있으며, 특히 服藥을 꺼리는 사람이나 昏睡, 極리한 嘔吐, 嚥下困難 등의 病症에 모두 使用할 수 있다. 뿐만 아니라 肛門이나 大腸의 局所 炎症性病變과 慢性的인 脾胃 損傷으로 攻下나 補法 등 藥物을 投與하기가 어려울 때도 使用할 수 있다.^{1-2, 19-20)}

알레르기란 개체가 어떤 抗原에 免疫된 다음 그 抗原이 再次 導入되면 正常的인 個體보다 過敏한 反應을 보여서 組織傷害를 일으키는 현상으로 過敏症(hypersensitivity)과 같은 의미이다.²¹⁻²²⁾ 이때, 抗原을 allergen이라고 하며 allergen이 될 수 있는 물질은 卵白, 血清, 花粉, 木材의 香, 동물의 털이나 때, 食物, 藥品 등이 될 수 있다. Allergy에는 allergen을 주사하고 난 후 수분 내지 수시간 내에 일어나는 것과 24-48시간 후에 나타는 것이 있는데 前者를 卽刻型 allergy(immediate-type allergy or immediate hypersensitivity), 後者를 遲延型 allergy(delayed-type allergy or delayed hypersensitivity)라고 한다. 卽刻型 allergy는 體液性免疫이 關與하는 allergy이고 I-III型으로 분류되며 遲延型 allergy는 細胞性免疫이 關與하는 것으로 IV型 allergy라고 부르고 있다.²²⁾ 이는

Cooms와 Gell이 allergy를 發生機轉에 따라 I-IV型으로 分類한 것이고, 여기에 다시 Roitt가 V型을 追加되어 5가지로 分類되기도 한다.²³⁻²⁵⁾ 그 중 I型은 肥滿細胞表面에 附着되어 있는 IgE와 抗原이 反應하여 肥滿細胞 脫顆粒現狀을 誘發시켜 histamine이나 serotonin, slow reactive substance-anaphylaxis(SRS-A), platelet activating factor(PAF), trypase, kininogenase, prostaglandin2(PGD2)와 같은 化學 傳達物質이 遊離된다.^{24, 26-27)} 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 氣管支喘息, 알레르기성 鼻炎, 아토피性 皮膚炎, 蕁麻疹 등의 疾患을 일으킨다.²⁵⁻²⁶⁾ IgE는 I型 알레르기 反應에 있어 가장 重要한 役割을 하는 것으로 알려졌는데 분자량은 20만으로, 정상인의 혈청 1ml중에 IgE가 100-400ng정도를 차지하며 IgG의 농도보다 10⁵ 배정도 적어 전체 면역 글로불린의 0.001%미만을 구성한다.^{26, 28)} IgE 생성을 조절하는데 있어서 Th₂형 T세포와 肥滿細胞에서 분비되는 IL-4가 결정적인 역할을 하고 있는 것은 분명하다.²⁹⁻³⁰⁾ 그러나 IgE의 과생성을 유도하는 직접적인Th₂세포의 분화인자 혹은 점막표면에서 알레르기 反應이 집중적으로 일어나는 원인에 대해서는 거의 밝혀지지 않고 있다. 생리적인 상황하에서 抗原특이적 B세포는 표면면역글로블린 수용체를 경우하여 活性化된 다음에 抗原 특이적 Th세포의 영향으로 抗體生成세포인 형질세포를 분화한다.³¹⁾ 최근 표면면역글로블린을 경유한 活性化된 B세포에서 IL-4가 IgE class switching을 유도하는 것이 증명되었다.³²⁾ 또한 IL-4는 고농도의 lipopolysaccharide(LPS)로 자극될 때 murine B세포로부터 IgE class switching을 유도한다.³³⁾

枳實은 芸香(산초)科 Rutaceae에 屬하는 常綠小喬

木인 광귤나무 [酸橙, *Citrus auranticum* L.] 혹은 당귤나무 [甜橙, *C. sinensis* Osbeck], 탕자나무 [枸橘, *Poncirus trifoliata* (L.) RAF]의 未成熟한 幼果이며^{7-9, 34)}, 性味는 苦寒^{8-9, 34-35)}, 苦辛微寒³⁶⁾, 苦酸微寒^{7, 10, 37)}, 苦酸寒³⁸⁾, 苦微寒³⁹⁾ 등으로 대부분 苦寒으로 나타나며, 『神農本草經』⁴⁰⁾에 “治大風在皮膚中 如麻豆苦痒”이라하여 最初로 言及되었다. 枳實은 破氣散積, 行痰消痞, 下氣通便, 利胸膈, 逐水, 除寒熱結 等の 效能이 있어, 臨床的으로 便秘, 痢疾, 食滯, 消化不良, 胃擴張, 肝炎, 膽囊炎, 胃酸過多, 子宮下垂, 脫肛, 急性氣管支炎, 氣管支喘息, 胃腸病으로 惹起된 皮膚疾患등의 治療에 사용되고 있는 天然物이다.⁷⁻¹¹⁾ 지실의 성분은 주로 d-limonene, d-linalool 등의 精油가 약 0.3-0.5%, poncirin, hesperidin, neohesperidin, rhoifolin, naringin, aurantiamarin, aurantin, 5-Hydroxyaurantin, 5-O-Desmethylnobiletin 등의 flavonoid와 syneprine, N-methylamine 등이 함유되어 있는 것으로 보고되고 있다.^{8, 10, 34-35, 39, 41)}

枳實의 藥理學的 研究로 Chun 등⁴²⁾ 은 광귤나무 未成熟果(aurantii Fructus Immaturus)의 물抽出液을 靜脈注射하였을 때 랫트의 受動性 皮膚 아나필락시스(passive cutaneous anaphylaxis:PCA) 反應과 시험관내 histamine 遊離가 有意性 있게 抑制되었음을 報告하였으며, Huang⁴³⁾ 은 枳實의 成分인 tangeratin과 nobiletin이 肥滿細胞로부터의 histamine 遊離를 抑制한다고 報告하였다.

실제 臨床⁶⁻¹¹⁾ 에서는 물론 民間藥¹²⁾ 으로서도 蕁麻疹 등의 알레르기와 관련된 疾患의 治療에 枳實을 많이 應用하고 있고, 특히 康²⁸⁾ 은 經口投與時 PCA反應 抑制效果가 있는 藥物로 枳實, 柴胡, 五味子, 黃芩, 大棗, 防己, 縮砂仁, 麻黃, 當歸, 辛荑, 人蔘, 山茱萸, 厚朴, 貝母, 甘草 등을 提示하였는데 이 중 枳實이 가장 큰 效果가 있다고 報告하

고 있으며, 黃⁴⁴⁾ 등은 枳實물 抽出液이 肥滿細胞막에 신속히 작용하여 복잡한 과정의 매개물질 생성이 방해되어 세포내의 cAMP 함량이 증가되고, calcium증가가 抑制됨으로써 결과적으로 histamine 遊離가 抑制될 가능성이 있다고 報告하고 있다.

이에 전신성 즉각형 알레르기 反應에 있어서 肛腸療法에 의한 枳實의 效果를 실험한 결과 枳實은 농도 의존적인 效果를 나타냈다. 또한 枳實은 국소성 즉각형 알레르기 反應도 현저하게 抑制하는 것을 확인하였다. 이러한 枳實의 肛腸療法에 의한 전신성 및 국소성 즉각형 알레르기 反應의 抑制기전을 알아보기 위한 실험에 의한 枳實의 효능은 혈청중 히스타민 수준을 감소시킬 뿐 아니라 compound 48/80 혹은 anti-DNP IgE로 자극된 腹腔 肥滿細胞로부터 방출되는 히스타민 량의 감소에 기인 하는 것을 증명하였다. 이러한 결과는 枳實이 肛腸療法에 의해 잘 흡수되어 肥滿細胞의 자극에 의한 즉시성 탈과립 反應을 抑制하는 效果를 가지고 있는 것을 암시하고 있다. Compound 48/80에 의해 肥滿細胞로부터 히스타민의 방출을 유도하는 신호전달과정의 活性化는 의심의 여지가 없다. 최근에 보고된 compound 48/80 및 이와 유사한 다른 화합물들이 거의 직접적으로 G-proteins를 活性化시키는 것이 밝혀졌기 때문이다.⁴⁵⁻⁴⁶⁾ 이 분자는 Gi-유사 단백질이고 benzalkonium chloride에 의해 活性이 抑制된다.⁴⁷⁾ 즉각형 알레르기 反應성 疾患의 진행에는 여러 가지 다른 매개물질의 중요성이 인정되고는 있으나 히스타민은 抗原 유도성 피부 反應의 가장 근본적인 매개물질인 것으로 인식되고 있다. 화학적 매개물질의 피내 혹은 비강내 적용 및 화학적 매개물질 유도제의 투여에 의해서도 즉각형 알레르기 反應 反應 모델과 유사한 양상으로 혈관 투과성이

증가한다. ⁴⁸⁻⁴⁹⁾

枳實을 肛腸療法으로 投與한 생쥐에서도 IgE 매개성 국소 즉각형 알레르기 反應이 顯著히 抑制된 結果는 枳實의 肛腸療法으로 各種 抗原에 의한 局所 피부 알레르기 反應을 治療할 수 있음을 意味한다. 계속적으로 人體에 適合한 劑型設計에 의한 肛腸投與로 臨床效果와 比例하는 알레르기 反應 抑制效果를 研究 檢討할 필요가 있다.

V. 結 論

肛腸療法에 의한 枳實의 임상적 투여 방법의 다양화를 모색하기 위하여 실험동물을 이용한 즉각형 알레르기 反應 모델에서 枳實의 효능을 분석한 실험을 수행한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 肛腸療法에 의한 枳實의 投與는 compound 48/80으로 유도되는 전신성 즉각형 알레르기 反應을 용량 의존적 및 시간의존적으로 抑制하는 效果를 나타내었다.
2. 枳實의 肛腸療法은 생체내에서 compound 48/80에 의한 히스타민의 방출을 용량의존적으로 抑制하는 效果를 나타내었다.
3. 枳實의 肛腸療法은 anti-DNP IgE를 사용한 면역학적 자극에 의한 국소성 즉각형 알레르기 反應을 현저히 抑制하는 效果를 나타내었다.
4. 枳實은 compound 48/80 혹은 anti-DNP IgE로 活性化된 腹腔肥滿細胞로부터 히스타민의 방출을 농도의존적으로 抑制하는 效果를 나타내었다.

以上の 結果로 보아 肛腸療法에 의한 枳實의 投與는 實驗動物의 즉각형 알레르기 反應을 分明하게 調節할 수 있으며 따라서 臨床적으로 韓藥의 肛腸療法에 의한 治療可能性을 보여준다고 思料된다.

參考文獻

- 1) 高樹中:中醫肛腸療法大全, 濟南, 濟南出版社, pp. 1-16, 1994
- 2) 宋天杰:비특이성 췌양성 결장염의 임상문헌 분석, 中醫雜誌(한글판), 一中社, 9: 88-91, 1993.
- 3) 李建業:肛腸療法에 의한 小青龍湯의 알레르기 反應 抑制 效果, pp. 22-23, 圓光大碩士學位論文, 1998.
- 4) 姜泰熙 : 肛腸療法에 의한 小柴胡湯의 아나필락시 쇼크 抑制에 대한 실험적 연구, 대한한의학회지 19(2) : 439-447, 1998.
- 5) 趙正衍 : 肛腸療法에 의한 丹蔘抽出液의 알레르기 반응 抑制效果, 대한한의학회지 20(1) : 11-21, 1999.
- 6) 高本釗:中藥大辭典(中卷), 臺北, 新文豐出版社, p. 1236, 1985.
- 7) 李尙仁 外:漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, pp. 229-230, 1986.
- 8) 申佶求:申氏本草學(各論), 서울, 壽文社, pp. 724-725, 1988.
- 9) 辛民教:臨床本草學, 서울, 三光印刷社, pp. 383-384, 1986.
- 10) 王浴生:中藥藥理와 應用, 北京, 人民衛生出版社, pp. 736-739, 1983.
- 11) 李時珍:本草綱目, 서울, 高文社, pp. 1188

- 1189, 1973.
- 12) MBC편집국: 民間療法大全, 서울, 藥業新聞社, pp.74-75, 1989.
 - 13) Katayama S., Shionoya H. and 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.* 22 : 89-101, 1978.
 - 14) Shin B. K., Lee E. H., Kim H. M. Suppression of L-histidine decarboxylase mRNA expression by methyleugenol. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 232 : 188-191, 1997.
 - 15) Kim H. M., Lee E. H., Shin H. Y. and Moon Y. H. Inhibitory effect of mast cell-mediated immediate-type allergic reactions in rats by spirulina. *Biochem. Pharmacol.* 55 : 1071-1076, 1998.
 - 16) Yurt R. W., Leid R. W. and Austen K. F. Native heparin from rat peritoneal mast cells. *J. Biol. Chem.* 252 : 518-521, 1977.
 - 17) Wershil B. K., Mekori Y. A., Murakami T. and Galli S. J. ¹²⁵I-fibrin deposition in IgE-dependent immediate hypersensitivity reactions in mouse skin: demonstration of the role of mast cells using genetically mast cell-deficient mice locally reconstituted with cultured mast cells. *J. Immunol.* 139 : 2605-2614, 1987.
 - 18) 蔡仁植: 傷寒論譯註, 서울, 高文社, p.174, 1985.
 - 19) 楊向東: 항문진색법으로 직장질병을 치료하는 방면의 진전, 中醫雜誌(한글판), 一中社, 7: 85-88, 1993.
 - 20) 趙戩谷: 중약직장점적법으로 증병을 치료한 경험, 中醫雜誌(한글판), 一中社, 7: 22-23, 1994.
 - 21) 鄭昇杞: 알레르기疾患의 韓方療法, 大韓韓醫學會誌, 11(1) : 54-91, 1990.
 - 22) 文希桂, 權赫僩: 기본면역학, 서울, 대학서림, pp. 133-137, 1992.
 - 23) 丁奎萬: 알레르기과 韓方, 서울, 第一路, pp. 15-17, 59, 1990.
 - 24) 서울대학교의과대학: 면역학, 서울대학교출판부, pp. 165, 167-169, 229, 234-241, 1994.
 - 25) 김세중: 면역학, 서울, 고려의학, pp. 260-265, 1994
 - 26) 하대유: 그림으로 본 면역학, 서울, 高文社, pp. 279-286, 1992.
 - 27) 吳贊鎬: 新免疫學 입문, 서울, 지구문화사, pp. 250-253, 1995
 - 28) 康秉秀: 韓方臨床알레르기, 서울, 成輔社, pp. 57-59, 71, 1988.
 - 29) Snapper C. M., Finkelman F. D. and Paul W. E.: Differential regulation of IgG1 and IgE synthesis by interleukin 4. *J. Exp. Med.* 167, : 183, 1988.
 - 30) Plant, M., Pierce, J. H., Watson, C. J., Hanley-Hyde, J., Nordan, R. P. and Paul, W. E.: Mast cell lines produce lymphokines in response to cross linkage of FcεRf or to calcium ionophores. *Nature* 339 : 150, 1989.
 - 31) Noelle, R. J. and Snow, E. C.: Cognate interactions between helper T cells and B cells. *Immunol. Today* 11 : 361, 1990.
 - 32) Hikida, M., Takai, T. and Ohmori, H.:

- Requirements of a costimulus for IL-4-induced IgE class switching in murine B cells activated via antigen receptors. *J. Immunol.* **156** : 2730, 1996.
- 33) Clflman, R. L., Ohara, J., Bond, M., Carty, J., Zlotnik, A. and Paul, W. E.: B cell stimulatory factor 1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells. *J. Immunol.* **14** : 559, 1986.
- 34) 陳存仁: 圖說韓方醫學大辭典, 東京, 講談社, pp. 206-207, 1982.
- 35) 金最壽: 標準本草學, 서울, 進明出版社, pp. 340-341, 1975.
- 36) 康秉秀 外: 臨床配合本草學, 서울, 永林社, pp. 322-323, 1994.
- 37) 金昌謙: 本草從新, 서울, 杏林書院, pp. 130-131, 1972.
- 38) 上海中醫學院: 中草藥學, 香港, 商務印書館香港分館, pp. 353-355, 1983.
- 39) 趙公尙: 中藥大辭典, 臺北, 新文豐出版公司, pp. 226-227, 1978.
- 40) 吳晉: 神農本草經(卷二), 서울, 翰林社, p. 22, 1976.
- 41) 대한약사한약연구회: 韓藥學, 서울, 동신원색정판사, p. 310, 1991.
- 42) Chun YT, and Sankawa U: Screening of Antiallergic Effect in Traditional Medicinal Drugs and Active Constituents of Aurantii Fructus Immaturus. *Shoyakugaku Zasshi* **43** : 314-323, 1989.
- 43) Huang KC: The Pharmacology of Chinese Herbs, London, CRC Press, p.107, 1994.
- 44) 黃光鎬 外: 卽刻型 알레르기 反應에 있어서 枳實 水抽出液의 抑制作用, 익산, 원광대학교 대학원, 1997.
- 45) Mousli M. C., Bronner C., Bockaert J., Rouot B. and Landry Y. Interaction of substance P, compound 48/80 and mastoparan with α -subunit C-terminal of G protein. *Immunol. Lett.* **25** : 355-358, 1990.
- 46) Mousli M. C., Bronner C., Landry Y., Bockaert J. and Rouot B. Direct activation of GTP-binding regulatory proteins (G proteins) by substance P and compound 48/80. *FEBS Lett.* **259**, pp. 260-262, 1990b.
- 47) Bueb J. -L., Mousli M. C., Bronner C., Rouot B. and Landry Y. Activation of Gi-like proteins, a receptor-independent effect of kinins in mast cells. *Mol. Pharmacol.* **38** : 816-822, 1990.
- 48) Inagaki N., Miura T., Daikoku M., Nagai H. and Koda A. Inhibitory effects of β -adrenergic stimulants on increased vascular permeability caused by passive cutaneous anaphylaxis, allergic mediators and mediator releasers in rats. *Pharmacology* **39** : 1927, 1989.
- 49) Inagaki N., Miura T., Ohira K., Nagai H., Xu, Q. and Koda A. Effect of CV-3988, a specific antagonist against platelet activation factor, on homologous passive cutaneous anaphylaxis in the mouse ear. *J. Pharmacobiodyn* **13** : 272-277, 1990.