

원 저

## 小青龍湯이 기관지천식 환자의 혈청 IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ 변화에 미치는 영향

정승기, 허태석, 황우석, 주창엽, 김영우, 정희재  
경희대학교 한의과대학 폐계내과학교실

### The Effects of *Sochongryong-tang* on Serum IL-4, IL-5, and IFN- $\gamma$ in Asthmatic Patients

Sung-Ki Jung, Tae-Seok Heo, Woo-Suck Hwang, Chang-Yeop Ju, Young-Woo Kim, Hee-Jae Jung.

Division of Respiratory System, Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

**Background** : Asthma is considered to be an inflammatory disease characterized by airway hyperresponsiveness and pulmonary eosinophilia. Production of cytokines by bronchial epithelial cells may contribute to the local accumulation of inflammatory cells in patients with bronchial asthma. In many recent studies molecular biological methods have been used to investigate the role of cytokines in pathogenesis and new therapeutic targets of asthma.

**Objective** : We aimed to identify the effects of *Sochongryong-tang* on Serum IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$  in asthmatic patients.

**Material and Methods**: The subjects consisted of 15 patients with asthma who had been treated with *Sochongryong-tang* for two weeks from February 2001 through June 2001. *Sochongryong-tang* is an herbal decoction which has traditionally been used as a therapeutic agent for asthma.

**Results** : The serum IL-4 in asthmatic patients was increased significantly compared to the serum IL-4 in the normal control group. However, the serum IL-5, IFN- $\gamma$  in asthmatic patients showed no significant difference from the serum IL-5, IFN- $\gamma$  in the normal control group. The patients were treated with *Sochongryong-tang* for two weeks with no significant difference in the serum IL-4, IL-5, and IFN- $\gamma$ .

**Conclusion** : This study shows that the serum IL-4 may be a new therapeutic target of asthma. Further long-term studies must be made in a larger number of asthmatic patients. (*J Korean Oriental Med* 2002;23(2):70-77)

**Key Words**: *Sochongryong-tang*(*Xiaoqinglong-tang*), Asthma, IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$

## 서 론

- 접수 : 2001년 11월 20일 · 채택 : 2002년 3월 27일
- 교신저자 : 황우석, 서울특별시 동대문구 회기동 1 경희의료원 부속한방병원 한방 5내과 의국 (Tel. 02-958-9147, Fax. 02-958-9148, E-mail: nyctophili@freechal.com)
- 본 연구는 보건복지부 한방치료기술 연구개발사업의 지원에 의한 것임

기관지 천식은 폐내기도의 가변적 혹은 간헐적인 협착에 의해 호흡곤란, 기침 혹은 천명의 증상이 반복적으로 발생하는 질병상태로서 임상적으로 가변적인 기도폐색의 증상을 보이고 병태생리학적으로는 기도의 과민성이 존재하며 병리학적으로 기도의 염

증성반응을 보이는 질환을 말한다<sup>1)</sup>.

최근 고도의 산업화에 따른 새로운 항원(allergen)의 출현, 실내 생활의 증가를 비롯한 생활양식의 변화, 대기오염을 비롯한 환경 내 독성물질의 증가 등으로 인해 천식의 유병율은 지속적으로 증가하고 있는 추세이다<sup>2)</sup>.

기관지 천식은 한의학에서 呼吸急促하며 喉中有聲響한 症狀을 나타내는 哮喘證, 哮喘證의 범주에 속하는 질환으로<sup>3,4)</sup> 원인으로는 寒冷, 心因, 痰, 素因, 感染, 過敏性反應, 肺腎의 呼吸機能障礙 등이 있다<sup>5)</sup>.

小青龍湯은 漢代 張仲景의 傷寒論<sup>6)</sup>에 처음으로記載된 이후 歷代 많은 醫家<sup>6,7)</sup>들에 의해 활용되고 있는 처방으로 解表散寒, 溫肺化痰, 止咳平喘하는 효과가 있어 만성기관지염, 기관지천식, 알레르기성 비염, 폐기종 및 기관지염 급성발작에서 外感風寒하거나 水飲停滯로 발작하는 경우에 응용되고 있다<sup>8)</sup>.小青龍湯의 효능에 대한 기존의 최근 연구 보고를 살펴보면 실험적 연구로는 조 등<sup>9)</sup>은 allergy 천식의 호흡양상과 기관조직에 미치는 영향을, 차 등<sup>10)</sup>은 rat의 세포주를 사용하여 천식과 관련 cytokine에 미치는 영향에 관하여 보고하였고 이 등<sup>11)</sup>은 알레르기 喘息 모델 흰쥐의 기관지 세척액 내 면역세포에 미치는 영향을 보고하였다. 임상적 연구로 허 등<sup>12)</sup>은 小青龍湯이 폐기능을 호전시키고 천식환자의 전체적인 삶의 질을 개선하는데 효과가 있음을 보고하였다.

이와 같이 최근 한약물의 천식에 관한 연구는 asthma model에 대한 분자 생물학적 실험방법을 통한 천식기전의 변화를 밝히려는 시도가 있었으나 이는 in vitro 상에서의 연구로서 실제 임상에서 기관지 천식치료에 유효한 소청룡탕의 효능을 분자생물학적 연구를 통한 효과 기전을 밝히려는 연구는 아직 없었다.

이에 저자는 기관지 천식환자와 정상인과의 혈청 IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ 를 비교하고 임상에서 천식치료에 빈용되는 처방인 小青龍湯을 기관지 천식환자에게 투여하여 혈청내 IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ 의 변화를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2001년 2월 1일부터 2001년 6월 30일까지 천식으로 경희대학교 한의과대학 부속한방병원 한방5내과(알레르기·면역·호흡기내과)에 내원한 총 15명의 환자 중 전형적인 임상증상(간헐적 가역적 호흡곤란, 기침, 가래, 천명, 흉부 압박감 등)이 있고  $\beta$ -2 기관지 확장제 사용 전후 시행한 폐기능 검사에서 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume at one second : 이하 FEV1.0)이 15% 이상 증가되어 기관지 천식으로 진단 받은 환자 15명을 기관지 천식 환자군(이하 환자군)으로 하였다. 이 중 남자는 10명, 여자는 5명이었으며 환자 모두에게 2주간 小青龍湯 전탕액을 투여하였다. 치료기간 중 지속적으로 양방치료를 받거나 스테로이드 제재를 사용한 경우, 관찰기간 중 호흡기 감염이 있었던 경우, 복용법을 지키지 않거나 경과평가를 위한 검사에 불참한 6명을 제외한 총 9명의 환자(남자 6명, 여자 3명) 자료를 최종분석에 이용하였다. 정상 대조군(이하 대조군)으로는 알레르기 및 염증성 병력이 없는 20세 이상의 성인 15명을 대상으로 하였다. 모든 대상환자들에게는 미리 본 임상연구의 취지를 충분히 설명하고, 소청룡탕의 임상연구 참여 동의서를 배부하여 이에 서명하게 하였다.

### 2. 연구방법

#### 1) 약물투여와 검사시기

환자군에 대하여 小青龍湯을 1일 2첩 煎湯하여 식 후 1시간 3회 분복, 2주간 투여하였다. 小青龍湯은 경희의료원 한방병원에서 구입 투여하였으며 처방내용 및 1첩당 분량은 다음과 같다(Table 1). 환자군에서는 약물 투여전과 투여 2주 후에 2차례에 걸쳐 말초혈액을 채취하였으며 대조군에서는 1회에 걸쳐 말초혈액을 채취하였다.

#### 2) 혈청내 IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ 의 측정

환자군과 대조군에서 채취한 말초혈액에서 각각

혈청을 분리하여 -20℃에 보관한 후 cytokine 측정에 이용하였다. Sandwich ELISA를 이용한 Human Cytokine ELISA kit(R&D, MN, U.S.A.)로 각각의 혈청내 cytokine 농도를 측정하였다. Cytokine 측정 방법은 strip의 각 well에 assay diluent 500μl를 첨가하고, standard와 검체를 각각 200μl씩 첨가한 다음 실온에서 3시간 동안 반응시키고 4회 세척하였다. 세척 후 IL-4, IL-5, IFN-γ conjugate를 각각 200μl씩 첨가하고 실온에서 2시간 동안 반응시킨 다음 4회 세척을 실시하였다. Substrate 50μl 첨가 후, 실온에서 1시간 동안 반응시키고 amplifier 50μl 첨가 후 실온에서 30분간 반응이 일어나도록 하였다. 반응이 끝난 후 50μl의 정지용액을 첨가하여 반응을 정지시킨 후 EIA reader(Bio-Tek Instrument. U.S.A.)로 490/650nm에서 흡광도를 측정하고 standard curve를 이용하여 농도를 계산하였다.

### 3. 통계분석

대조군과 환자군의 cytokine의 차이는 항목별로 Mann-Whitney U-test로 검정하였으며 환자군에서小青龍湯 투여 전후의 변화는 항목별로 Wilcoxon signed rank test로 검정하였다. 각 결과는 평균±표준

편차로 표시하였고 SPSS 8.0 프로그램을 이용하여 검정하였으며, 각각의 경우 통계적 유의성은 P값이 0.05 미만으로 하였다.

## 결 과

### 1. 환자군의 특성

기관지 천식환자들의 평균연령은 50.78±13.42세, 남녀 비는 6:3으로 남자가 많았고, 이환기간은 10년 이상이 5명으로 가장 많았으며, 5년-10년이 3명, 5년 이하가 1명이었다. 정상대조군의 평균연령은 28.53±3.07세, 남녀 비는 11:4 이었다.

### 2. 기관지 천식환자군과 정상대조군의 혈청내 IL-4, IL-5, IFN-γ의 비교

혈청내 IL-4치는 환자군 0.188±0.036(pg/ml), 대조군 0.155±0.022(pg/ml)로 기관지 천식환자군에서는 정상대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 경향을 보였다(P<0.05). 혈청내 IL-5는 환자군 4.529±1.908(pg/ml), 대조군 3.720±0.534(pg/ml)로 환자군에서 대조군에 비하여 통계적으로 유의하지 않았으나 증가되어 있었다. 혈청내 IFN-γ는 환자군 13.510

Table 1. Composition of Sochongryong-tang

Herbs	Pharmacognosy Name	Scientific Name	Dose(g)
麻黃	<i>Ephedrae Herba</i>	<i>Ephedra sinica</i> STAFF.	6.0
白芍藥	<i>Paeoniae Radix Alba</i>	<i>Paeonia lactiflora</i> PALL.	6.0
五味子	<i>Schizandrae Fructus</i>	<i>Schizandra chinensis</i> BAILL.	6.0
半夏	<i>Pinelliae Rhizoma</i>	<i>Pinellia ternata</i> BREIT.	6.0
細辛	<i>Asari Herba cum Radice</i>	<i>Asarum sieboldii</i> MIQ.	4.0
乾薑	<i>Zingiberis Rhizoma</i>	<i>Zingiberis officinale</i> ROSC.	4.0
桂枝	<i>Cinnamomi Ramulus</i>	<i>Cinnamomum cassia</i> PRESL.	4.0
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> FISCH.	4.0
Total amount			40.0

Table 2. The Serum Levels of IL-4, IL-5, IFN-γ in Bronchial Asthma and Normal Control

Cytokine	Asthma(n=9)	Control(n=15)	P-value**
IL-4(pg/ml)	0.188±0.036*	0.155±0.022	0.02
IL-5(pg/ml)	4.529±1.908	3.720±0.534	0.23
IFN-γ(pg/ml)	13.510±5.299	12.999±1.709	0.27

\* IL-4, IL-5, IFN-γ : mean±standard deviation

\*\* Statistical significance test was done by Mann-Whitney U-test

$\pm 5.299$ (pg/ml), 대조군  $12.999 \pm 1.709$ (pg/ml)이었으며 각 군간에 유의한 차이는 없었다(Table 2).

3. 小青龍湯에 의한 혈청내 IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ 의 변화  
기관지 천식환자를 대상으로 小青龍湯 투여전과 투여 2주 후에 실시한 혈청내 cytokine 검사 결과는 다음과 같다(Table 3). 대상 환자들의 혈청내 IL-4는 투약 전  $0.188 \pm 0.036$ (pg/ml)에서 투약 2주 후  $0.224 \pm 0.152$ (pg/ml)로 증가하였으나 유의한 차이는 없었다. IL-5는 투약전  $4.529 \pm 1.908$ (pg/ml)에서  $4.341 \pm 0.709$ (pg/ml)로 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았으며 IFN- $\gamma$ 는 투약 전  $13.510 \pm 5.299$ (pg/ml)에서 투약 2주 후  $13.173 \pm 1.657$ (pg/ml)로 유의한 차이를 나타내지 않았다 (Table 3).

### 고 찰

기관지 천식(이하 천식)은 가역적인 기도폐색과 기관지 과민성, 기도의 부종, 호산구성-임파구성 염증을 특징으로 하는 복합적 임상적 증후군을 말한다<sup>13)</sup>. 기관지 천식은 임상적으로 발작적인 호흡곤란, 기침, 천명음 등의 소견을 보이며 이러한 증상은 간헐적으로 발생하고, 급성악화와 무증상의 기간이 섞여 나타난다<sup>14)</sup>.

최근 고도의 산업화에 따른 새로운 항원(allergen)의 출현, 실내 생활의 증가를 비롯한 생활양식의 변화, 대기오염을 비롯한 환경 내 독성물질의 증가 등으로 인해 천식의 유병율은 지속적으로 증가하고 있는 추세이다<sup>2)</sup>.

천식은 한의학에서는 呼吸急促, 喉中喘鳴한 哮喘證에 해당되는데, 歷代 醫家들 특히 王<sup>15)</sup>, 吳<sup>24)</sup>, 林<sup>25)</sup> 등

은 哮와 喘의 개념을 구별하여 哮喘 喉中有痰聲響한 것을 말하며 喘이란 呼吸急促한 것을 말한다고 하였다. 哮喘의 原因은 飢寒, 冷한 飲料나 或은 鹹, 酸, 甘味를 지나치게 嗜食하게 되면 積痰蘊熱하여 發生하게 되며, 濕邪, 病邪를 初期에 모두 表散시키지 못하여 餘邪가 肺絡에 潛伏해 있다가 外邪가 닿으므로 發生하게 되며, 새끼, 內在된 素因을 가지고 있는 사람이 寒冷 疲勞등 어떤 誘因을 만나서 發生하게 되며, 濕邪, 某種의 냄새 飲食에 대한 過敏性反應으로도 발생되며, 다섯째, 臟器의인 原因으로 주로 肺, 腎의 呼吸機能 低下로 發生하게 된다<sup>18)</sup>.

小青龍湯은 漢代 張仲景의 傷寒論<sup>9)</sup>에 처음 기재된 處方으로 解表散寒, 溫肺化痰, 止咳平喘하는 효능이 있어 風寒客表하고 內有水飲停滯하여 나타나는 惡寒發熱, 無汗, 頭面四肢浮腫, 身體疼痛, 胸痞, 乾嘔, 咳嗽喘息 등에 쓰이며 만성기관지염, 기관지천식, allergy 성 비염, 노인성폐기종 및 기관지염 급성발작에서 外感風寒하거나 水飲停滯로 發作하는 경우에 응용할 수 있다<sup>8)</sup>.

小青龍湯은 麻黃, 白芍藥, 五味子, 半夏, 細辛, 桂枝, 乾薑, 甘草의 藥物로 구성되어있는 처방으로 方 중의 麻黃 桂枝는 發汗解表하고 宣肺平喘하며 白芍藥은 桂枝와 배합하여 營衛를 調和하고 乾薑 細辛은 溫肺化痰하고 辛散風寒하며 五味子是 溫斂肺氣하고 止咳하여 肺氣의 耗散을 防止하며 半夏는 燥濕化痰하여 陰降濁하고 甘草는 諸藥을 調和한다<sup>8)</sup>. 이처럼 八味가 정밀하게 配伍되어 傷寒兼裏水飲證에 散寒解表하고 化痰平喘하는 方劑가 되므로 哮喘證 치료에 가장 적합한 처방이라 할 수 있다<sup>8)</sup>.

천식은 지난 10년간 수 많은 연구를 통하여 초기 기도평활근 수축의 질환으로 인식되었던 개념이 염

**Table 3.** The Serum Levels of IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$  by Sochongryong-tang in Bronchial Asthma

Cytokine	Before treatment	After treatment	P-value**
IL-4(pg/ml)	0.188 $\pm$ 0.036*	0.224 $\pm$ 0.152	ns
IL-5(pg/ml)	4.529 $\pm$ 1.908	4.341 $\pm$ 0.709	ns
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	13.510 $\pm$ 5.299	13.173 $\pm$ 1.657	ns

\* IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$  : mean  $\pm$  standard deviation

\*\* Statistical significance test was done by Wilcoxon signed rank test  
ns : non-significant

증 매개체(inflammatory mediator), 신경계(nervous system), 각종 효과세포(effector cells)의 복합적 상호작용에 의한 개념으로 변화되어 왔다<sup>13)</sup>.

최근 천식의 발생기전과 그 치료과정에 대한 연구로 분자생물학적 실험기법을 도입하였고, 이러한 연구방법은 염증반응이나 면역에 관여하는 여러 cytokines과 chemokines의 증감을 관찰함으로써 세포단계에서의 조직손상 및 치유과정을 설명하고 있다<sup>14)</sup>.

천식의 병인에 관여하는 세포는 eosinophil, mast cell, airway epithelial cell 등 여러 가지가 있지만 이중 T helper(Th) 림프구는 cytokine을 분비하여 기도의 염증반응을 조절하는 중요한 역할을 하고 있다<sup>20)</sup>. Th 림프구는 cytokine의 분비양상에 따라 Th1, Th2 림프구로 나뉘어진다<sup>21)</sup>. Th1 림프구는 주로 IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ 를 생산하며 지연형 과민반응(delayed type hypersensitivity), 결핵균이나 바이러스에 대한 방어작용, 종양에 대한 숙주 반응에 관여한다. Th2 림프구는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10등을 생산하며 즉시형 과민반응, 기관지 천식과 같은 알레르기성 질환, 기생충 감염에 대한 방어작용 등에 관여한다. Th1 림프구와 Th2 림프구는 서로拮抗作用을 나타내어 Th1림프구의 기능이 증가되면 Th2림프구의 기능이 억제되는 현상이 관찰되며, 알레르기성 氣管支 喘息 환자의 기관지폐포세척액(BALF, bronchoalveolar lavage fluid)에서는 Th2 림프구의 기능이 활성화됨이 관찰되고 있다<sup>22)</sup>.

IL-4는 Th2 림프구에서 생성되어 B 림프구를 활성화시켜 IgE의 생산을 증가시킨다고 보고되었으며<sup>23)</sup> 생체내 실험에서 항 IL-4 항체나 IFN- $\gamma$ 에 의해 IL-4 의존성 IgE 생성이 차단된다고 하였다<sup>24)</sup>. IL-5는 Th2 림프구에서 생성되어 호산구증가증을 초래하는 주요한 cytokine이다. IL-5는 또한 성숙한 호산구를 활성화시키고, 그들의 수명을 연장하며, 염증부위에서의 축적에 기여한다<sup>25)</sup>. IL-5가 결핍된 mice에서는 알려진 침범에 대한 반응에서 어떠한 폐호산구증가증(pulmonary eosinophilia)이 나타나지 않았다<sup>26)</sup>. 즉 기관지 천식의 호산구성 기도염증을 일으키는 중요한 cytokine으로 작용한다. IFN- $\gamma$ 는 Th1 림프구에서 생

성되어 항바이러스 작용을 가지고 있을 뿐 아니라 class II MHC 생산물을 증가시키고 CD23의 표현을 감소시킨다<sup>27)</sup>. 또한 IL-4의 작용을 길항하여 IgE 생성을 억제하는 것으로 알려져 있다<sup>28)</sup>.

小青龍湯의 효능에 대한 기존의 최근 연구 보고를 살펴보면 실험적 연구로는 조 등<sup>29)</sup>은 allergy 천식의 호흡양상과 기관조직에 미치는 영향을, 차 등<sup>30)</sup>은 rat의 세포주를 사용하여 천식과 관련 cytokine에 미치는 영향에 관하여 보고하였고 이 등<sup>31)</sup>은 알레르기 喘息 모델 흰쥐의 기관지 세척액 내 면역세포에 미치는 영향을 보고하였다. 임상적 연구로 허 등<sup>32)</sup>은 소청룡탕이 폐기능을 호전시키고 천식환자의 전체적인 삶의 질을 개선하는데 효과가 있음을 보고하였다.

그러나 소청룡탕에 대한 임상적 효능을 분자생물학적 연구방법을 통한 효과 기전을 밝히려는 연구는 아직 없었다.

인체내에서 Th 림프구가 Th1 림프구로 분화를 하게 될지 아니면 Th2 림프구로 분화를 하게 될지 결정되는 데에는 항원의 양, 항원제공세포의 종류, 유도되는 cytokine의 종류 등 여러가지 요소가 관여하는 것으로 알려져 있다<sup>33)</sup>. 기관지 천식과 같은 알레르기성 질환은 비정상적으로 Th2 림프구의 기능이 항진되므로<sup>30)</sup> 기관지 천식환자에서는 Th2 림프구의 기능이 증가되어 Th1의 기능이 감소되고 반면에 Th1 림프구의 기능이 정상인 대조군에서는 기관지 천식환자에 비해 Th2의 기능이 저하되어 있을 것으로 추정된다. 실제로 이를 확인하기 위하여 본 임상연구에서는 소청룡탕 투여에 앞서 기관지 천식 환자군과 정상대조군에서 Th1 림프구에서 주로 생산되는 cytokine인 IFN- $\gamma$ , Th2 림프구에서 주로 생산되는 cytokine인 IL-4, IL-5의 혈청농도를 비교하고, 이를 바탕으로 소청룡탕 투여 후의 cytokine IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ 의 농도 변화를 통하여 소청룡탕의 효능과 관련한 기전을 알아보고자 하였다.

본 연구는 2001년 2월 1일부터 2001년 6월 30일까지 천식으로 경희대학교 한의과대학 부속한방병원 한방5내과에 내원한 환자를 대상으로 하였다. 이중 전형적인 임상증상(간헐적 가역적 호흡곤란, 기침, 가

래, 천명, 흉부 압박감 등)이 있고  $\beta$ -2 기관지확장제 사용전후에 시행한 폐기능 검사상 FEV1.0이 15% 이상 증가되어 기관지 천식으로 확진된 환자 15명을 대상으로 2주간 小青龍湯 전탕액을 투여하였다. 이중 치료기간 중 지속적으로 양방치료를 받거나 스테로이드 제제를 사용한 경우, 관찰기간 중 호흡기 감염이 있었던 경우, 복용법을 지키지 않거나 경과평가를 위한 검사에 불참한 6명을 제외한 총 9명의 환자의 자료를 최종분석에 이용하였다. 정상 대조군으로는 알레르기 및 염증성 병력이 없는 20세 이상의 성인 15명을 대상으로 하였다.

기관지 천식환자들의 평균연령은  $50.78 \pm 13.42$ 세, 남녀 비는 6:3으로 남자가 많았고, 이환기간은 10년 이상이 5명으로 가장 많았으며, 5년-10년이 3명, 5년 이하가 1명이었다. 정상대조군의 평균연령은  $28.53 \pm 3.07$ 세, 남녀 비는 11:4 이었다.

기관지 천식환자군과 정상대조군의 혈청내 cytokine을 측정 비교한 결과 혈청내 IL-4는 환자군  $0.188 \pm 0.036$ (pg/ml), 대조군  $0.155 \pm 0.022$ (pg/ml)로 기관지 천식환자군에서는 정상대조군에 비해 통계적으로 유의하게 높은 경향을 보였다( $P < 0.05$ ). 혈청내 IL-5는 환자군  $4.529 \pm 1.908$ (pg/ml), 대조군  $3.720 \pm 0.534$ (pg/ml)로 환자군에서 대조군에 비하여 통계적으로 유의하지 않았으나 증가되어 있었다. 혈청내 IFN- $\gamma$ 는 환자군  $13.510 \pm 5.299$ (pg/ml), 대조군  $12.999 \pm 1.709$ (pg/ml)이었으며 각 군간에 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

기관지 천식환자를 대상으로 소청룡탕 투여전과 투여 2주 후에 실시한 혈청내 cytokine 검사 결과

대상 환자들의 혈청내 IL-4는 투약 전  $0.188 \pm 0.036$ (pg/ml)에서 투약 2주 후  $0.224 \pm 0.152$ (pg/ml)로 증가하였으나 유의한 차이는 없었다. IL-5는 투약전  $4.529 \pm 1.908$ (pg/ml)에서  $4.341 \pm 0.709$ (pg/ml)로 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았으며 IFN- $\gamma$ 는 투약 전  $13.510 \pm 5.299$ (pg/ml)에서 투약 2주 후  $13.173 \pm 1.657$ (pg/ml)로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

이번 연구에서는 기관지 천식환자군에서 정상대조군에 비하여 IL-4가 유의성 있게 증가되어 있어 Th2

림프구의 기능이 증가되어 있음을 확인 할 수 있었으나 환자군과 대조군에 있어서 IL-5, 및 IFN- $\gamma$ 에서는 유의성 있는 차이를 확인하지 못하였다. 이는 본 연구에서 IL-4의 변화가 치료효과를 나타내는 기전으로서 인정될 수 있음을 나타낸다.

小青龍湯을 2주간 투여한 경우에도 투여전후 IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ 에 대한 유의한 차이는 관찰하지 못하였다. 저자는 허 등<sup>12)</sup>의 임상연구에서 小青龍湯이 기관지 천식환자의 폐기능과 전체적인 삶의 질을 향상시킨 결과와 관련하여 이러한 치료효과를 나타내는 기전을 분자생물학적인 방법을 이용 IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ 의 측정을 통하여 Th1 림프구와 Th2 림프구의 비의 변화를 기대하였으나 유의한 결과를 관찰할 수 없었다.

본 연구에서는 모집단 선정의 어려움으로 인하여 대상자 수가 부족하였으며 연구 방법의 제약으로 투약기간을 2주간으로 설정함으로써 일반적인 면역치료가 장기적인 투약을 요구하는데 비하여 매우 짧은 기간 투약으로 인체 내 cytokine의 변화를 관찰하기에 부족하지 않았으나 아쉬움이 남는다. 이에 향후 임상연구에서는 더 많은 대상군으로 치료기간 설정을 넓힘으로서 인체 내 면역체계의 변화를 관찰하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

## 결론

小青龍湯은 解表散寒, 溫肺化痰, 止咳平喘하는 효능으로 哮喘證을 치료하는 처방으로 임상에서 기관지천식의 치료에 널리 응용되어 왔다. 이에 임상에서의 효과 기전을 검증하고자 2001년 2월 1일부터 2001년 6월 30일까지 경희대학교 한의과대학 부속 한방병원 한방5내과에 내원한 기관지 천식 환자 15명을 대상으로 2주간 小青龍湯 전탕액을 투여하고 치료전후에 말초혈액을 채취하고 정상 대조군 15명을 대상으로 말초혈액을 1회 채취하여 Sandwich ELISA를 이용하여 각각의 혈청내 IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$  농도를 측정하였다. 환자군 중 최종적으로 9명을 선별하고 대조군과 비교 분석 고찰하였다.

1. 기관지 천식환자군과 정상대조군의 혈청내 IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ 의 측정 결과 IL-4에서 환자군 0.188 $\pm$ 0.036(pg/ml), 대조군 0.155 $\pm$ 0.022(pg/ml)로 환자군에서 유의성 있게 높은 경향을 보였으나, IL-5 및 IFN- $\gamma$ 에서는 유의한 차이를 보이지 않았다.

2. 小青龍湯 전탕액을 기관지천식환자에게 2주간 투여하여 측정된 혈청내 IL-4, IL-5, IFN- $\gamma$ 는 모든 결과에서 유의한 차이를 보이지 않았다.

이상의 결과에서 혈청내 IL-4의 변화가 치료효과를 나타내는 기전으로서 유용할 것으로 추측되며 기관지천식 환자에게 小青龍湯을 2주간의 투여로 혈청내 cytokine의 유의성 있는 변화를 관찰 할 수 없음을 알 수 있었다. 향후 좀더 장기간의 다수의 환자들 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 사료된다.

### 참고문헌

1. 한용철. 임상호흡기학. 서울: 일조각. 1998:208-210.
2. 통계청. 사망원인 통계연보. 서울: 문진사. 1997:150-151.
3. 이형구, 정승기. 東醫肺系內科學. 서울: 한 문화사. 2002:178-199.
4. 許 浚. 東醫寶鑑. 서울: 南山堂. 1989:145,560.
5. 張仲景. 仲景全書. 서울: 大星文化社. 1989:142-144.
6. 王 庵. 醫方集解.台北: 文光圖書有限公司. 1992:52-54.
7. 黃度淵. 證脈·方藥合編. 서울: 南山堂. 1992:153-154.
8. 이상인, 김동걸, 이영중, 노승현, 주영승. 方劑學. 서울: 永林社. 1990:50-52.
9. 조영민, 정희재, 정승기, 이형구. 小青龍湯이 알레르기 喘息의 呼吸樣相과 氣管組織에 미치는 影響. 경희의학. 1999;15(1):78-89.
10. 차은수, 정희재, 정승기, 이형구. 小青龍湯이 Asthma model 内の Cytokine에 미치는 影響. 慶熙韓醫大論文集. 2000;23(1):71-88.
11. 이준우, 정희재, 정승기, 이형구. 小青龍湯이 알레르

- 기 천식 모델 흰쥐의 BALF내 면역세포에 미치는 영향. 경희의학. 2001;17(2):242-253.
12. 허태석, 황우석, 주창엽, 정희재, 이형구, 정승기. 소청룡탕이 기관지천식 환자의 폐기능과 삶의 질에 미치는 영향. 대한한의학회지. 2001;22(4):1-12.
13. Busse WW, et al. Allergy principles & practice. 5th ed. St. Louis: Mosby. 1998:838-858.
14. McFadden ER, Jr. et al. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. International edition: McGraw-Hill. 2001:1456-1463.
15. 王肯堂. 證治準繩(一). 北京: 人民衛生出版社. 1991:390-391.
16. 吳 謙. 醫宗金鑑(中). 서울: 大成文化社. 1991:390-391.
17. 林佩琴. 類證治裁. 서울: 成輔社. 1980:110.
18. 정승기, 이형구. 哮喘의 原因 및 治法에 關한 研究. 大韓韓醫學會誌. 1986;7(1):60-67.
19. Carlos AG, Carlos ML, Conceisao SM, Alcinda M. Cytokines and asthma. J Investig Allergol Clin Immunol. 1997;7(5):270-3.
20. Holgate ST. Asthma and allergy-disorders of civilization?, Q.J. Med. 1998;91:171-184.
21. Seder RA, Paul WE. Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4+ T cells. Annu. Rev. Immunol. 1994;12:635-673.
22. 정승원, 이미애, 하대유. 사이토카인이 TH1 세포의 Mitogens에 대한 증식반응에 미치는 영향. Korean J. Immunol. 1997;19:73-81.
23. Snapper CM, Paul WE. BSF-1/IL-4 prepares resting murine B cells to secrete IgG1 upon subsequent stimulation with bacterial lipopolysaccharide. J Immunol. 1987;139:10-17.
24. Pene J, Chretien I, Rousset F. Modulation of IL-4 induced human IgE production in vitro by IFN- $\gamma$  and IL-5: The role of soluble CD23(sCD23). J Cell Biochem. 1989;39:253-264.
25. Sanderson CJ. Interleukin-5, eosinophils, and disease. Blood. 1992;79:3101-3109.

26. Hogan SP, et al. Inhibition of aeroallergen-induced pulmonary eosinophilic infiltrate and lung damage in IL-5 deficient mice. Austrian Society for Immunology. 1994 Meeting Abstract Book.
27. Moczmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Gieldlin M, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted production. J Immunol. 1986;136:2348.
28. Erb KJ, Le Gros G. The role of Th2 type CD4+ T cells and Th2 type CD8+ T cell in asthma. Immunol Cell Biol. 1996;74(2):206.
29. Prete GF, et al. Purified protein derivatives of Mycobacterium tuberculosis and excretory-secretory antigen of Toxocara canis expand human T cells with stable and opposite (Type 1 T Helper of Type 2 T Helper) profiles of cytokine production. J Clin Invest. 1991;88:346.
30. Robinson D, et al. Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. N Eng J Med. 1992;326:298.