

大韓眼耳鼻咽喉皮膚科學會誌：第15卷 第1號
The Journal of Oriental Medical Surgery,
Ophthalmology & Otolaryngology
Vol. 15, No 1, August 2002.

清上防風湯加味이 面癩에 미치는 影響

홍석훈* · 노석선^{*42)}

ABSTRACT

The Study On The Effect Of Chungsang bangpungtang and Lonicerae Flos, Coicis Semen (CBTLC) On Acnes

Hong Seok-hoon · Roh Seok-seon

This study was carried out to prove the effects of CBTLC on the 5 α -reductase inhibition, the sterilizing power for *Propionibacterium acnes*, the cytotoxicity of human monocyte, the inhibition for prosta- glandins(PGE₂), Interleukins(IL-1 β) and TNF- α in inflammation, and the size of Hamster ear sebaceous gland concerned with Acnes.

The result were obtained as follows :

1. On the 5 α -reductase inhibition of CBTLC in vitro, An undiluted solution of CBTLC was 71% inhibition on 5 α -reductase and 1/10 diluted solution of CBTLC was 20% inhibition on 5 α -reductase.
2. On the sterilizing power for *Propionibacterium acnes* concerned in Acnes, an undiluted solution and 1/10 diluted solution of CBTLC formed 12mm clear zone diameters.
3. CBTLC was showed the cytotoxicity of human monocyte in 0.08% and 0.12% of CBTLC.
4. 0.01% and 0.04% of CBTLC inhibited the production of prostaglandins(PGE₂) in the human monocyte stimulated with *P. acnes* LPS.

* 大田大學校 韓醫科大學 眼耳鼻咽喉皮膚科學教室

5. 0.08% and downward of GMHBS inhibited the production of interleukins(IL-1 β) in the human monocyte stimulated with *P. acnes* LPS.

6. 0.08% and 0.12% of GMHBS inhibited the production of TNF- α in the human monocyte stimulated with *P. acnes* LPS.

7. As the antiandrogenic compound, CBTLC was used in hamster ears with topical application. CBTLC was diminished slightly on the size of hamster ears sebaceous gland.

I. 緒 論

清上防風湯은 明代 龔¹⁾의 《古今醫鑑》에 收錄되어 있는 處方으로 防風, 連翹, 白芷, 桔梗, 黃芩, 川芎, 荊芥, 梔子, 黃連, 枳殼, 薄荷, 甘草, 竹瀝으로 構成되어 上焦火를 清케함으로써 頭面에 發生한 瘡癤과 風熱毒을 治療하는²⁻⁵⁾ 處方으로 使用되어 왔다. 이에 著者는 面皰에 多用되는 清上防風湯에 清熱解毒의 效能이 있어 癰腫疔瘡에 使用되는 金銀花, 清熱排膿·健脾滲濕의 效能이 있어 癰疽疔瘡 等에 使用되는 薏苡仁을 加味하여 本 實驗에 應用하고자 한다.

韓醫學에서의 面皰에 關한 最初의 記錄으로는 《黃帝內經素問·生氣通天論》⁶⁾에서 “汗出見濕 乃生痲痺…… 勞汗當風 寒薄爲皰 鬱乃痤”라 하여 痲痺라는 이름으로 記載된 이래, 巢⁷⁾가 “面皰者 爲面上有風熱氣生瘡 頭如米大 亦如穀大 白色者是”라 하여 病名, 原因, 症狀을 具體적으로 言及하기 시작하였고, 以後 諸家들이 瘡瘡⁸⁻¹⁰⁾, 痲痺⁶⁾, 面瘡^{7,11,12)}, 面生瘡^{2,12-14)}, 黚黚^{12,15)}, 粉刺^{2,12,16)}, 面皰¹⁵⁾, 面腫³⁾, 面熱^{2,3)}, 肺風粉刺^{8,17,18)}, 酒皰鼻¹⁸⁾ 等の 多樣한 名稱으로 表現하였다.

面皰의 發病原因에 대하여 諸家說을 종합해보면 크게 外因으로는 風, 濕, 熱^{2,6,7,12,14,15,19,20)}을, 內因으

로는 胃熱^{3,8-10,12,17)}, 肺熱^{2,8-10,12,17,19,21-23)}, 痰飲^{9,12,17,19)}, 血熱^{10,17,18,24)}, 血瘀^{9,10)}, 陰虛血燥^{9,24)}를, 不內外因으로는 過食⁸⁾ 等으로 發生한다고 하였고 最近 文獻^{8-10,17,19,20,24)}에서는 肺胃積熱, 血熱血燥, 脾虛痰飲, 腸胃濕熱, 陰虛血瘀 等이 原因이 된다고 하였으며, 治療法은 清肺胃·清熱解毒, 清熱涼血滋陰, 健脾化痰利濕清熱, 清熱化濕通腑, 清熱滋陰·活血祛瘀하는 方法을 爲主로 하였다.

面皰란 現代醫學의 여드름^{8,11,25)}으로 가장 흔한 皮膚疾患의 하나로서 주로 思春期 男女의 顔面, 특히 前額과 鼻의 橫頰 外側 等에 나타나기 쉬우나 胸部 또는 上背部에도 나타나는데, 脂漏 面皰를 隋伴하여 多發하는 化膿性 丘疹이며 皮脂腺 排泄管에 皮脂와 角化한 上皮가 乾燥하여 여물어 栓 모양으로 되는 것을 말하며 一種의 毛囊炎이다²⁴⁾.

西洋醫學의 여드름에 대한 治療方法으로는 皮膚 清潔·藥用비누 等の 日常生活에서의 注意는 물론, 局所塗布 抗生劑·外科的 療法·副腎皮質 호르몬제 病變內 注射 等の 局所療法, 抗生劑·女性 호르몬·副腎皮質호르몬제 13-cis retinoic acid 等を 投與하는 全身療法, 食餌療法 등이 있으나 아직 여드름 治療에 完全히 效果的인 單一 治療方法은 없는 것으로 나타나 있다^{20,26-29)}.

面皰에 對한 文獻的 研究로는 李³⁰⁾의 瘡瘡에 關한 것이 있고, 臨床的 研究로는 蔡³¹⁾는 加味清上防風湯을 服用시켜 投藥 3週以上에서 顯著한 治療效

果를 나타내었다고 報告하였고, 廉³²⁾은 太極針, 皮內針, 耳針, 光針 等の 針灸治療를 利用하여 良好한 治療效果를 얻었다고 報告하였으며, 범³³⁾은 體格 強壯한 惡液質者와 虛弱 貧血者로 區分하여 各기 다른 處方을 使用하여 效果를 얻었다고 報告하였고, 高³⁴⁾는 清熱之劑를 使用하여 1個月정도의 治療로 症狀의 好轉을 이루었다고 報告하였다.

이에 著者는 清上防風湯에 清熱解毒의 效能이 있어 癰腫疔瘡에 使用되는 金銀花, 清熱排膿·健脾滲濕의 效能이 있어 癰疽疔瘡 等に 使用되는 薏苡仁을 加味하여 面癩 즉 여드름 發生機轉에 關與하는 5 α -reductase 酵素作用의 抑制率, Propionibacterium acnes에 대한 殺菌力, 正常 纖維芽細胞에서의 細胞毒性和 炎症을 誘發시키는 Prostaglandins(PGE₂), Inter-leukins(IL-1 β) 및 TNF- α 의 生成 抑制, 그리고 Hamster ear sebaceous gland를 利用한 acnes의 實驗을 觀察한 結果 有意性있는 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 加味清上防風湯의 處方構成은 《古今醫鑑》¹⁾에 準하였으며, 使用한 藥劑는 大田 大學校 附屬韓方病院에서 購入한 後 精選하여 使用하였고, 그 內容과 用量은 다음과 같다.

Prescription of Chung-sang-bang-pung-tang and Lonicerae Flos, Coicis Semen(CBTLC)

韓藥名	生藥名	重量(g)
防風	Ledebouriellae Radix	3.75
白芷	Angelicae Dahuricae Radix	1.88
連翹	Forsythiae Fructus	7.5
桔梗	Platycodi Radix	1.88
黃芩	Scutellariae Radix	2.63
川芎	Cnidii Rhizoma	2.63
荊芥	Schizonepetae Herba	1.88
梔子	Gardeniae Fructus	1.88
黃連	Coptidis Rhizoma	1.88
枳殼	Aurantii Fructus	1.88
薄荷	Menthae Herba	1.88
甘草	Glycyrrhizae Radix	1.13
竹瀝	Bambusae Cqaulis In Liquamen	5
金銀花	Lonicerae Flos	7.5
薏苡仁	Coicis Semen	3.75
Total amount		46.05

2) 動物

(1) 動物

- ① 種 및 系統 : Golden hamster
- ② 選擇理由 : hamster ear sebaceous gland가 human sebaceous gland와 形態學的으로 類似하고 turnover time도 비슷하여 anti-androgenic compound의 效果를 알아보는데 많이 利用되기 때문에 選擇하였다.
- ③ 供給源 : 계룡과학
- ④ 檢疫 및 順化期間 : 實驗室에 檢疫, 順化시키는 期間을 若 1週日로 하여 그 期間中 一般症狀을 觀察하여 體重減少가 없는 健康한 動物만을 골라 實驗動物로 使用하였다.
- ⑤ 週齡 및 使用動物數 : 18週~20週齡의 암컷 12마리, 수컷 12마리
- ⑥ 識別方法 : 個體動物은 피모색소(피크린산)

마킹법으로 飼育箱子에는 實驗番號, 動物番號, 投與量, 投與液量, 實驗期間 및 實驗責任者名을 記載한 라벨을 添附하였다.

(2) 飼育環境

- ① 環境條件 : 本 實驗은 溫度 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$, 相對濕度 $55\pm 5\%$, 換氣回數 10-12回/hr, 照明時間 12時間(07:00 - 19:00), 照도 150-300Lux로 設定된 生活科學研究所 動物室에서 實施되었다.
- ② 飼育箱子, 飼育密度 및 飼育箱子的 識別 : 順化期間 및 實驗期間中에 햄스터는 폴리 카보네이트 상자(220W×320L×170mm, 명진 기계제작)에 飼育箱子당 4마리를 넣어 飼育하였다. 飼育箱子에는 實驗番號, 動物番號 및 投與量을 記入한 라벨을 붙였다.
- ③ 飼料 및 飲水의 給與法 : 飼料는 實驗動物用 固形飼料(푸리나 주식회사)를 自由攝取시켰으며, 飲水는 상수도를 自由攝取시켰다.

2. 方法

1) 檢液調製

加味淸上防風湯을 고르게 破碎하고 切斷한 後 80% 에탄올로 3日間 冷浸하여 抽出한 후 濾過 및 vacuum evaporator로 濃縮하여 使用하였다(固形物 20% in 40% EtOH).

2) 5 α -reductase inhibition assay에 對한 實驗

(1) 5 α -reductase의 準備方法

5 α -reductase type I 의 source로는 흰쥐 (Sprague-Dawley, female, adult)의 肝을 利用하였다. 頸椎屠殺하여 肝을 摘出하고 PBS로 2回 洗

滌한 다음, glass homogenizer를 利用하여 homogenizing buffer(50mm Na_2HPO_4 , 250mm sucrose)를 添加한 후 破碎하여 ultrasonicator(Vibra cell, Sonics & Material Inc.)로 5分間 완전히 粉碎한 후 遠心分離 (15,000rpm, 4°C , 5分)하여 cell debris를 除去하고, 上層液만을 取하여 total protein의 量이 $200\mu\text{g}/40\mu\text{l}$ 이 되도록 稀釋하였다.

(2) Enzyme activity assay法

Eppendorf tube에 肝抽出液 $40\mu\text{l}$, 實驗物質 $10\mu\text{l}$, 酵素反應液(60mm Na_2HPO_4 (pH7.0), 50mm KCl, 1mm NADPH, 100nM ^3H -testosterone) $50\mu\text{l}$ 를 mix하여 37°C 에서 5分間 反應시켰다. Stop solution(70% cyclohexane, 30% ethylacetate, $40\mu\text{g}/\text{ml}$ testosterone, $40\mu\text{g}/\text{ml}$ dehydrotestosterone) $250\mu\text{l}$ 를 加하고 30秒間 vortexing하여 steroid를 solvent層으로 抽出한 후 遠心分離하여 上層液만을 다른 eppendorf tube로 옮겼다. Hood에서 eppendorf 뚜껑을 열고 overnight 放置하여 solvent를 날려보내고 남아있는 steroid를 chloroform $20\mu\text{l}$ 으로 다시 溶解시킨 후 전개용매 (toluene:aceton=4:1)에서 pre-running한 TLC plate(Merck Art 5548)에 spotting하여 전개시켰다. 전개된 TLC plate는 Hyperfilm(Amersham)에 3日間 常溫에서 感光시킨 후 X-ray developer 및 fixer(Sigma)를 利用하여 autoradiogram을 얻었으며, 感光된 面積은 densitometer(Digital Image System)로 測定하였다.

5 α -reductase는 細胞內 小器官인 microsome이나 membrane에 位置하는 것으로 알려져 있으며, 組織에 따라 type I 과 type II 의 發顯이 다르게 나타난다. 특히 一般에서는 female rat의 肝을 利用하는데 이는 type I 5 α -reductase가 male rat나 mouse보다 若 50倍以上 많이 發顯되는 것으로 알려져 있기 때문이다. 이번 實驗에서는 加味淸上防

風湯을 가지고 5 α -reductase inhibition 정도를 알아 보았다. 檢液는 原液, 1/10, 1/100, 1/1000로 稀釋하여 4가지 濃度로 實驗하였고, 實驗檢液를 넣지 않고 testos- terone만을 反應시킨 것을 對照群으로 하였다. 酵素活性 抑制率은 實驗物質을 넣지 않았을 때의 反應을 100% 酵素活性으로 하여 計算하였다.

3) *Propionibacterium acnes*(*P. acnes*)에 對한 殺菌力 實驗

*P. acnes*를 Brain heart infusion(BHI) broth에 서 35°C, 嫌氣的 條件으로 2~3日동안 前 培養한 다음 *P. acnes*培養液을 10⁵~10⁶/ml의 濃度로 BHI semi solid agar(0.6%)에 넣고 top agar를 만들었다. 8mm paper disc에 檢液를 30 μ l點滴한 후 5分間 放置하여 alcohol成分을 揮發시킨 후 paper disc를 培地위에 올려놓고 2~3日間 培養하여 生成된 clear zone의 크기를 測定하였다. 對照群으로 이용한 抗生劑 製劑는 原液과 1/10, 1/100 稀釋液을 가지고 實驗하였으며, 加味淸上防風湯은 原液과 1/10 稀釋液로 實驗하였고 모두 40% 에탄올로 稀釋하였다.

4) 單核細胞의 分離培養

加味淸上防風湯을 80% 에탄올로 2日동안 抽出 후 減壓濃縮시켜 適當한 實驗溶液에 溶解시켜 實驗濃度는 各 實驗方法에 따라 0.12%에서 0.01% 濃度로 製造하여 實驗하였다.

全身疾患이 없는 健康한 成人으로부터 枸연산을 抗凝固劑로 使用하여 320ml의 靜脈血液을 採集하였다. 採集된 靜脈血液을 1200rpm에서 10分동안 遠心分離한 후에 一次的으로 中層의 白血球濃縮液을 回收하여 二次的으로 RPMI 1640 培地와 1:1의 比率로 稀釋한 후에 50ml의 遠心分離管에 Ficoll-Paque(Pharmacia Biotech) 12ml을 添加한

후에 稀釋된 血液 30ml을 中層이 되도록 注意깊게 添加하여 1600rpm에서 30分동안 遠心分離한 후에 血清이 包含된 上層을 除去하고 單核細胞가 含有된 中層을 注意깊게 回收한 다음에 3倍의 RPMI 1640 培地를 添加하고 800rpm에서 10分동안 遠心分離시킨 다음 上騰液을 버리고 RPMI 1640 培地를 10ml 添加하고 부드럽게 Pipetting한 다음에 800rpm에서 10分동안 遠心分離한 후에 上騰液을 버리고 RPMI 1640 培地를 添加하여 Pipetting한 후에 24-Well plate에 10⁶cell/well로 분주하고 95% 공기, 5% CO₂, 100% 濕度 條件下에서 無菌的으로 培養하였다.

5) Cytotoxicity test

血液으로부터 純粹分離 培養한 Monocyte를 24-Well plate에 10⁶cell/ well 되도록 분주한 다음 10% FBS가 含有된 DMEM 및 RPMI 1640 培地에서 하루동안 培養한 다음 既存의 培地를 新鮮한 培地로 交替하여 24時間동안 培養한 후에 HBSS 緩衝溶液으로 바닥에 붙은 細胞層을 洗滌한 다음 血清이 包含되지 않은 MEM培地 0.9ml를 添加한 다음, 加味淸上防風湯을 各各 實驗濃度 100 μ l를 添加한 다음 18時間 培養한 다음에 HBSS緩衝溶液에 溶解시킨 MTT(methyl thiazol-2-yl-2,5-diphenyl tetrazolium bromide)溶液 0.5ml을 各 Well에 넣고 4時間동안 培養한 후 MTT溶液을 除去하고 Formazon結晶을 溶解시키기 위하여 DMSO를 500 μ l씩 添加하였다. Plate를 잘 흔든 후에 Microplate reader로 570nm에서 吸光度를 測定하였다. 對照群으로는 每實驗마다 實驗溶液이 들어있지 않은 MEM培養液 Well을 使用하였다.

6) 單核 白血球의 프로스타글란딘(PGE₂)生成에 미치는 影響

血液에서 分離한 血液 單核白血球를 24-Well

plate에 0.8ml 添加하여 10^6 cell/well 되도록 분주하고 RPMI 1640培地 200 μ l를 添加한 Well을 對照群, P. acnes LPS(250 ppm) 100 μ l를 添加한 Well 및 LPS(250 ppm) 100 μ l와 Indomethacin, LPS(250 ppm) 100 μ l와 加味清上防風湯(0.12, 0.08, 0.04, 0.01%) 100 μ l를 添加한 Well을 實驗群으로 하여 18時間동안 培養한 후, Arachidonic acid 50 μ l를 添加하여 30分동안 더 培養하였다. 염소의 抗-마우스 IgG를 附着시킨 96-Well plate의 Blank well에 50 μ l 緩衝溶液(0.9% NaCl, 0.1% 소혈청 알부민, 0.5% Kathon을 含有하는 0.1M 인산완충용액)을 添加하고, 標準(0, 1, 2, 4, 8, 16, 32pg/well)Well에는 50 μ l의 適當濃度の 標準溶液을 添加한 다음 實驗群 Well에 上記의 細胞培養液 50 μ l 添加하고, Blank well을 除外한 모든 Well에 50 μ l의 PGE₂에 대한 抗體를 添加한 다음 4°C에서 3時間동안 維持시킨 후 繼續해서 50 μ l의 PGE₂ Conjugate Peroxidase를 Blank well을 除外한 모든 Well에 添加하여 다시 4°C에서 1時間동안 維持시킨 후 洗滌緩衝溶液(0.05% 트윈 20을 含有하는 인산완충용액: pH7.5)로 4번 洗滌하고 常溫에서 150 μ l의 酵素基質(20%의 디메틸포르마이드에 溶解된 3, 3', 5, 5'-테트라메틸벤지딘/과산화수소)를 즉시 添加하고 25°C에서 30分동안 維持시키고 1M 황산 100 μ l를 添加한 후 마이크로프레이트판독기로 450nm에서 吸光度를 測定하여 實施例 或은 比較例의 吸光度 값(T)에 Blank의 吸光度 값(B)을 나눈 다음 100을 곱하여 %값으로 標示하여 나타낸다.

7) 單核 白血球의 TNF- α 生成에 미치는 影響

血液에서 分離한 血液 單核 白血球를 24-Well plate에 0.8ml 添加하여 10^6 cell/well 되도록 분주하고 RPMI 1640 培地 200 μ l를 添加한 Well을 對照群, P. acnes LPS(250 ppm) 100 μ l를 添加한 Well 및 LPS(250 ppm) 100 μ l와 dexamethasone,

LPS(250 ppm) 100 μ l와 加味清上防風湯(0.12, 0.08, 0.04, 0.01%) 100 μ l를 添加한 Well을 實驗群으로 하여 18時間동안 培養한 후, TNF- α 의 抗體가 附着된 96-Well plate의 Well에, 標準溶液(0, 10.24, 25.6, 64, 160, 400pg/well)을 50 μ l 添加한 다음, 實驗群 Well에 上記의 細胞培養液 50 μ l 添加하고, 모든 Well에 50 μ l의 Biotinylated Anti- bdy Reagent를 添加한 다음 25°C에서 2時間동안 維持시킨 후 洗滌緩衝溶液으로 3회 洗滌하고, Streptavidin-HRP Conjugate를 모든 Well에 添加하여 다시 25°C에서 30分동안 維持시킨 후 다시 洗滌緩衝溶液으로 3번 洗滌하고 100 μ l의 酵素基質을 即時 添加하고 25°C, 暗室에서 plate의 뚜껑을 열어둔 채로 30分동안 維持시키고 0.18M 황산 100 μ l를 添加한 후 마이크로프레이트판독기로 450nm에서 吸光度를 測定하여 標準溶液의 吸光度 값으로 Standard Curve를 作成하여 實驗群의 TNF- α 의 生成量を 算定하였다.

8) 單核 白血球의 interleukins(IL-1 β)生成에 미치는 影響

血液에서 分離한 血液 單核 白血球를 24-Well plate에 0.8ml 添加하여 10^6 cell/well 되도록 분주하고 RPMI 1640 培地 200 μ l를 添加한 Well을 對照群, P. acnes LPS(250 ppm) 100 μ l를 添加한 Well 및 LPS(250 ppm) 100 μ l와 Indomethacin, LPS(250 ppm) 100 μ l와 加味清上防風湯(0.12, 0.08, 0.04, 0.01%) 100 μ l를 添加한 Well을 實驗群으로 하여 18時間동안 培養한 후, interleukins(IL-1 β)의 抗體가 附着된 96-Well plate의 Well에, 標準溶液(0, 10.24, 25.6, 64, 160, 400pg/well)을 50 μ l 添加한 다음, 實驗群 Well에 上記의 細胞培養液 50 μ l 添加하고, 모든 Well에 50 μ l의 Biotinylated Antibody Reagent를 添加한 다음 25°C에서 3時間동안 維持시킨 후 洗滌緩衝溶液으로 3회 洗滌하고, Streptavidin-HRP Conjugate를 모든 Well에 添加

하여 다시 25℃에서 30분동안 維持시킨 후 다시 洗滌緩衝溶液으로 3번 洗滌하고 100 μ l의 酵素基質을 即時 添加하고 25℃, 暗室에서 plate의 뚜껑을 열어둔 채로 30분동안 維持시키고 0.18M 황산 100 μ l를 添加한 후 마이크로프레이트판독기로 450 nm에서 吸光度를 測定하여 標準溶液의 吸光度 값으로 Standard Curve를 作成하여 實驗群의 interleukins(IL-1 β) 生成量を 算定하였다.

9) Hamster ear sebaceous gland를 利用한 acnes 實驗

(1) 實驗群의 構成 및 投與

1 cage에 4마리씩 암수를 分離하여 飼育하였고, 週 5日동안 1日 1회씩 鬚을 利用하여 4週間 topical application하였다. 各 檢液에 對하여 male 4마리, female 4마리씩 왼쪽 귀에는 實驗 物質을 處理하고, 오른쪽 귀에는 處理 基劑인 40% EtOH을 對照群으로 處理하였다.

(2) Whole mount 實驗

Hamster ear sebaceous gland의 크기를 測定하기 위하여, Seki *et al.*의 方法을 약간 變形하여 hamster ear를 處理하였다. 各各의 個體는 投與가 끝난 뒤 CO₂ 가스를 利用하여 도태시킨 다음 귀의 밑부분을 切斷하였다. 生理食鹽水에 overnight 동안 담가두었다가 ventral ear와 dorsal ear의 두 部分으로 分離한 다음, ventral部分만을 取하였다. 2N NaBr 溶液에 37℃, 1~2時間동안 두었다가 epidermis를 fine forcep을 利用하여 벗겨내고, cartilage部分은 dull scapel을 利用 하여 除去하였다. 왼쪽과 오른쪽 귀의 medial region中 一定한 部分을 잘라 slide glass위에 놓고, mounting solution(Permount, Fischer scientific, NJ)으로 固定하고 하루동안 常溫에 放置해 두었다가 stereoscope(Nikon SMZ-2T, Japan)上에서 80倍로 寫眞撮影한 후 肉眼判定하였다. 各各의 檢液에 對

하여 hamster male 4마리, female 4마리씩 實驗하였고, 한 個體에 대해서는 오른쪽 귀에 檢液의 vehicle인 40% 에탄올을, 왼쪽에는 實驗 物質을 鬚으로 topical application하였다. 4週동안 投與가 끝난 후 whole mount technique을 利用하여 各各의 귀를 processing한 후 80倍率로 寫眞撮影한 것으로 sebaceous gland의 크기를 肉眼判定하여 藥材處理한 쪽과 처리하지 않은 쪽의 sebaceous gland의 크기變化를 알아보았다.

III. 實驗成績

1. 5 α -reductase 抑制 實驗成績

5 α -reductase에 對한 加味清上防風湯의 抑制效果를 研究하기 위하여 檢液을 各各 原液, 1/10, 1/100, 1/1000로 稀釋하여 4가지 濃度로 實驗하였고, 實驗檢液을 鬚지 않고 testosterone만을 反應시킨 것을 對照群으로 하였다.

加味清上防風湯을 鬚지 않은 對照群의 境遇, DHT로 轉換된 T의 量은 反應前의 63%였으며 나머지는 androstanediol (diol)로 轉換되었다. 여기에서는 5 α -reductase의 活性抑制度를 計算할 때는 T에서 DHT로의 轉換만을 對象으로 하였으며 dione이나 기타 副産物로 轉換된 것은 考慮하지 않았다. 酵素活性抑制度는 對照群에서의 生成量を 100%로 한 相對抑制率을 計算하였다.

加味清上防風湯에 對한 濃度別 5 α -reductase activity inhibition 實驗 結果, 加味清上防風湯은 原液에서는 71%정도 酵素活性을 抑制하는 것으로 나타났고 1/10稀釋液에서도 20%정도의 抑制率을 보였으나, 1/100 以下의 濃度에서는 모두 酵素活性을 나타내지 않았다(Table 1).

Table 1. The effect of CBTLC on 5 α -reductase inhibition

	抑制率(%)			
	原液	1/10	1/100	1/1000
CBTLC*	71	20	No activity	

* CBTLC : 加味清上防風湯

酵素活性抑制率 (%) = 100-(exp/ctl × 100)

ctl : 對照群 實驗에서 全體의 T가 DHT로 轉移한 比率 (63%)

exp: 加味清上防風湯을 添加했을 때 T가 DHT로 轉移한 比率

2. *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*)에 對한 殺菌力 實驗成績

*P. acnes*에 對한 加味清上防風湯의 clear zone diameter는 12mm를 形成하였다. Positive control로 使用된 抗生製劑의 境遇는 原液의 濃度自體가 매우 높아(예그린 4%, 클레오신 1%) 높은 殺菌力을 나타내었는데, 특히 Positive control I인 예그린의 境遇는 plate 全體가 clear zone을 形成하였다. Positive control II인 Clindamycin制劑의 클레오신의 境遇도 原液에서 37mm의 clear zone을 形成하였으나, 加味清上防風湯은 12mm範圍의 clear zone diameter을 形成하여 對照群에 비해 매우 낮은 殺菌力을 보였다(Table 2).

Table 2. The effect of CBTLC on clear zone diameters for *Propionibacterium acnes*(mm)

	CBTLC*	Positive control II (예그린)	Positive control II (클레오신)
原液	12	> 60	37
1/10	-	> 60	19
1/100	ND**	> 60	-

* CBTLC : 加味清上防風湯

** ND : Not Determined

3. 加味清上防風湯의 human monocyte에 對한 Cytotoxicity에 미치는 影響

사람의 Monocyte의 細胞毒성에 對한 加味清上防風湯의 抑制效果를 研究하기 위하여 各各 0.12, 0.08, 0.04, 0.01%의 濃度로 18時間 동안 處理한 結果, 0.08%以上의 濃度에서 세포독성이 있는 것으로 나타났다(Table 3).

Table 3. The effect of CBTLC on the cell cytotoxicity

농도	0.12% (O.D.)	0.08% (O.D.)	0.04% (O.D.)	0.01% (O.D.)
시험군				
control	0.718±0.046			
CBTLC *	0.302±0.054	0.325±0.034	0.775±0.061	0.900±0.069

* CBTLC : 加味清上防風湯(Incubation for 18hrs)

4. 加味清上防風湯이 Human monocyte의 prosta glandins(PGE₂) 生成에 미치는 影響

P. acnes LPS로 刺戟한 human monocyte의 prostaglandins(PGE₂)의 生成에 對한 加味清上防風湯의 效能·效果를 試驗한 結果, 加味清上防風湯의 0.04%以下 濃度에서 prostaglandins(PGE₂) 生成 抑制效果가 있는 것으로 나타났다(Table 4).

Table 4. The effect of CBTLC on prostaglandins of human monocyte stimulated with P. acnes LPS

Treatment Group	平均 (O.D)	PGE ₂ (pg/ml)	Inhibition Rate(%)
Control	0.817	4.191	-
LPS	0.390	23.572	0
indomethacin 100μM	0.692	6.952	70
indomethacin 50μM	0.714	6.352	73
indomethacin 10μM	0.674	7.476	68
indomethacin 1μM	0.696	6.840	70
CBTLC 0.12%	0.113	72.155	-
CBTLC 0.08%	0.101	75.534	-
CBTLC 0.04%	0.485	16.012	32
CBTLC 0.01%	0.506	14.715	37

5. 加味清上防風湯이 Human monocyte의 inter-leukins(IL-1β) 生成에 미치는 影響

P. acnes LPS로 刺戟한 human monocyte의 interleukins(IL-1β) 生成에 對한 加味清上防風湯의 效能·效果를 試驗한 結果, 加味清上防風湯은 0.08%以下 濃度, 특히 0.04%에서 interleukins(IL-1β)의 生成 抑制效果가 있는 것으로 나타났다(Table 5).

Table 5. The effect of CBTLC on interleukins of human monocyte stimulated with P. acnes LPS

Treatment Group	平均 (O.D)	IL-1β (pg/ml)	Inhibition Rate(%)
Control	0.744	167	-
LPS	1.313	300	0
Dexamethasone 100μM	1.069	242	18
Dexamethasone 50μM	1.087	247	17
Dexamethasone 10μM	1.131	257	14
Dexamethasone 1μM	1.266	288	3.6
CBTLC 0.12%	1.704	390	-
CBTLC 0.08%	1.223	278	7
CBTLC 0.04%	1.084	246	17.8
CBTLC 0.01%	1.257	286	4.3

6. 加味清上防風湯이 Human monocyte의 TNF-α 生成에 미치는 影響

P. acnes LPS로 刺戟한 human monocyte의 TNF-α의 生成에 對한 加味清上防風湯의 效能, 效果를 試驗한 結果, 0.08%以上 濃度에서 상당한 TNF-α의 生成 抑制效果가 나타났다(Table 6).

Table 6. The effect of CBTLC on TNF-α of human monocyte stimulated with P. acnes LPS

Treatment Group	平均 (O.D.)	TNF-α (pg/ml)	Inhibition Rate(%)
Control	0.393	171	-
LPS	0.595	259	
Dexamethasone 100μM	0.165	72	72
Dexamethasone 50μM	0.208	90	65
Dexamethasone 10μM	0.252	110	58
Dexamethasone 1μM	0.317	138	47
CBTLC 0.12%	0.047	20	92
CBTLC 0.08%	0.085	37	86
CBTLC 0.04%	0.840	365	-
CBTLC 0.01%	1.599	695	-

7. Hamster ear sebaceous gland를 利用한 acnes의 實驗成績

各 檢液 處理群에 對하여 肉眼上으로만 判定을 해 보았을 때 加味淸上防風湯의 境遇 male과 female hamster 모두 양쪽 귀에서 sebaceous gland의 크기가 差異가 나지 않았다.

IV. 考 察

韓醫學에서 面皰와 關聯되어 最初로 記錄된 內容으로는 《黃帝內經素問·生氣通天論》⁶⁾에서 “汗出見濕 乃生痤癩 …… 勞汗當風 寒薄爲皰 鬱乃痤”라 하여 痤癩라는 名稱을 使用한 이래, 巢⁷⁾는 “面疱者 爲面上有風熱氣生疱 頭如米大 亦如穀大 白色者是”라 하여 처음으로 病名, 原因, 症狀을 具體的으로 言及하였고, 吳²¹⁾는 “肺風粉刺 面鼻疔瘡 赤腫瘡 破出粉汁或結屑”이라 하여 症狀에 대하여 仔細하게 言及하였다. 以後 痤瘡⁸⁻¹⁰⁾, 痤癩⁶⁾, 面疱^{7,11,12)}, 面生瘡^{2,12-14)}, 黥黯^{12,15)}, 粉刺^{2,12,16)}, 面皰¹⁵⁾, 面腫³⁾, 面熱^{2,3)}, 肺風粉刺^{8,17,18)}, 酒皰鼻¹⁸⁾ 등 多樣한 名稱으로 表現되면서 顔面部에 發生하는 기미, 주근깨, 뾰루지, 뽕두라지, 딸기코 등과 混用되어 使用되었다.

面皰의 發病原因을 살펴보면 巢⁷⁾는 風熱氣로, 孫³⁵⁾은 風毒熱로, 宋太宗¹²⁾은 由內熱外虛 風濕小乘하거나, 脾氣虛하여 風濕小乘하면 肌内生熱 濕熱相搏하여 發生한다고 하였고(面上生瘡), 面黥黯은 由臟腑有痰飲 或皮膚受風邪 致令氣血不調하여 生하며, 面皰는 風熱氣로, 粉刺는 由膚腠受風邪 搏於津液之氣 因虛作之라 하였다. 趙¹⁵⁾는 面皰는 風熱相搏으로, 面皰는 風邪熱氣 客於膚 不能流通으로 面皰(粉刺)는 宋太宗의 理論을 踏襲하였다. 樓³⁶⁾는 勞汗當風 寒搏爲皰하되 鬱乃痤로 面熱은 火氣因鬱熱로, 羅³⁷⁾는 面熱로, 李¹⁴⁾는 風客皮膚하거나 脾肺風濕搏熱하여 生하는 것으로, 龔²⁾은 面

瘡은 上焦火로, 粉刺는 肺火로, 面熱은 陽明經風熱로 보았으며, 張馬³⁸⁾는 足陽明氣機不利하여 面腫이 되며, 痤癩는 樓³⁶⁾와 同一하게 보았으며, 王³⁹⁾은 積熱在內하거나 或多食辛辣厚味 或服金石剛劑太過하여 熱壅上焦하여, 許³⁾는 面熱은 胃熱上熏하거나 或恣食不節하여, 面腫은 胃風으로, 陸⁴⁰⁾은 風熱客於陽明하여 發生한다고 하였다. 以上을 綜合해보면 李 等^{6,7,14,15)}은 風, 濕, 熱 등의 外因으로, 許^{2,3,12,15,18,22,23)}은 胃熱, 肺熱, 痰飲, 血熱 등의 內因으로 發生한다고 하였다. 最近의 여러 文獻^{8-10,17,19,20,24)}에서는 肺胃積熱, 血熱血燥, 脾虛痰飲, 腸胃濕熱, 陰虛血瘀 등이 原因이 된다고 하였으며, 以外에 過食과 기름진 飲食, 지나친 嗜好食品의 攝取²⁰⁾ 또한 面皰의 發生原因이라 하였다.

症狀에 있어서는 面皰는 巢^{7,12)}이 頭如米大亦如穀大 白色으로 面瘡은 宋太宗 李 等^{12,14)}이 面生瘡하되 黃水流出 或痒或痛, 黥黯은 宋太宗¹²⁾이 色光白하다 하였고 趙¹⁵⁾는 點如鳥麻斑 如養卵이라 하였으나 宋太宗¹²⁾의 面皰와 趙¹⁵⁾의 面皰가 같은 반면 宋太宗¹²⁾의 面皰와 趙¹⁵⁾의 黥黯이 相互同一하다고 보아 兩者間에 不一致한 점이 보인다. 瘡는 樓³⁶⁾가 小瘡이나 大如酸棗 或如豈 色赤而內有膿血이라 하였으며, 許³⁾는 有色點而 無顆粒者를 瘡으로, 浮小而 有顆粒者를 疹으로 區別하였으며, 陸⁴⁰⁾과 蔡²⁴⁾는 面發毒을 形如赤豆 初發一個 漸發數枚 色紅焮痛 硬堅似疔 時津黃水라 하였으며, 粉刺는 蔡⁴¹⁾가 發於面鼻 形如黍屑 色赤腫痛 破出白粒汁 日久皆成白屑이라 하였다.

面皰의 治療法에 있어서는 淸肺胃·淸熱解毒, 淸熱涼血滋陰, 健脾化痰利濕淸熱, 淸熱化濕通腑, 淸熱滋陰·活血祛瘀하는 方法을 爲主로 하여 淸上防風湯¹⁻⁵⁾, 升麻黃連湯^{2,3,36,37)}, 桃紅四物湯^{9,10)}, 枇杷淸肺飲^{9,10,17,21,24)}, 淸胃散^{9,22)}, 調胃承氣湯, 五味淸毒飲¹⁰⁾, 黃芩淸肺飲¹⁸⁾, 茵陳蒿湯¹⁷⁾ 등의 內服藥과 西施玉容散¹⁶⁾, 顛倒散^{10,24)} 등의 外用藥을 使用하였다.

面皰란 現代醫學의 여드름^{8,11,25)}을 말하는 것으로 주로 思春期와 젊은 年齡層에 發生하며 多様な 因子에 의한 皮膚의 皮脂腺이나 毛孔이 막혀 發生하는 毛囊 皮脂腺의 慢性 炎症性 疾患으로 病的 進行에 따라 丘疹, 膿疱, 結節 및 囊腫(膿化된 結節)이 出現하며 炎症이 甚하여 지면 斑痕을 남기는 것을 特徵으로 하고 皮脂腺의 分泌가 많은 顔面部에 주로 생기며 이외에도 목, 가슴, 어깨 및 등에 好發하며^{20,25-28,42)}, 주로 나타나는 發疹의 形態에 따라 尋常性 여드름, 凝塊性 여드름, 電擊性 여드름, 月經前 여드름, 思春期前 여드름, 職業性 여드름, 켈로이드성 여드름, 그람 음성균에 의한 여드름, 擦傷性 여드름으로 分類한다^{26,42)}. 이는 思春期에 있어서 皮脂腺의 分泌가 異常하게 昂進하거나 胃腸障礙 便秘 子宮疾患이 誘인이 되어서 일어나는 것으로 思料된다²⁴⁾.

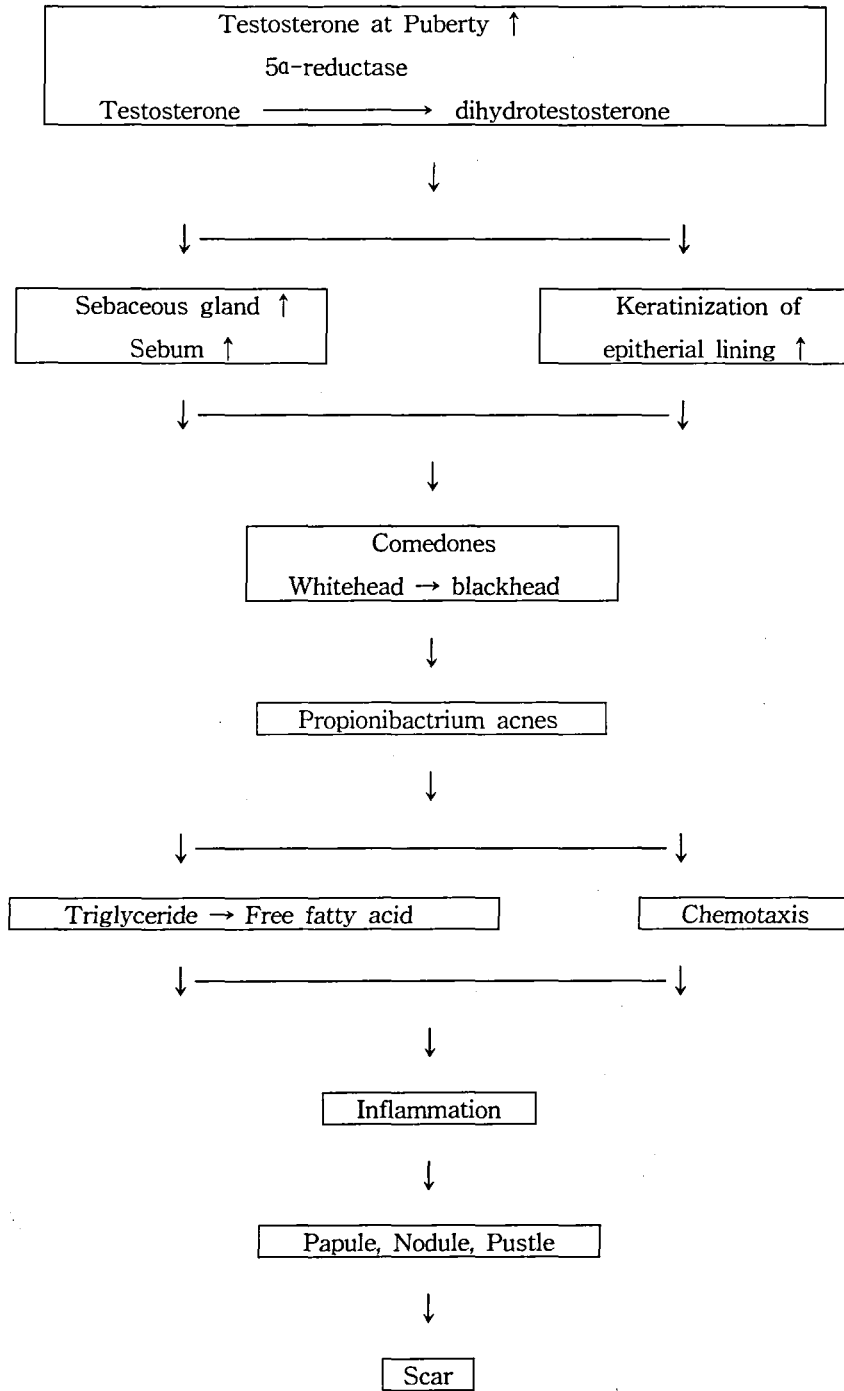
여드름의 原因은 確實치 않으며 여러 原因이 複合적으로 關與하리라고 推定하지만 一般의 原因은 遺傳的 要因이 있다는 것은 잘 알려져 있으나 遺傳樣式과 어떠한 遺傳的 要因이 여드름 發生에 直接的으로 作用하는지는 正確하지 않다. 最近에는 化粧品成分, 藥劑, 代表的 藥劑로는 副腎皮質 hormone劑, 職業으로 인한 기름 왁스 절삭유의 使用, 以外에 過度한 洗劑나 비누의 使用, 강한 紫外線, 더운기운 등 環境要因에 의해 여드름이 發生되며 hormone 異常으로 androgen의 分泌亢進 또는 毛囊內에 常住하는 菌에 의해 發生한다²⁶⁻²⁹⁾.

여드름의 發病機轉은 毛皮脂腺에 대한 hormone(androgen)과 細菌(propionibactrium acnes)의 複合作用에 의해 發生한다^{20,26,27,42)}. androgen은 皮脂腺囊胞(sebaseous)의 크기 및 分泌를 增加시키며 이 效果는 여드름 發現의 前段階로 2차 性徵의 하나이며⁴³⁾, 思春期에 이르면 男女 모두 男性hormone의 分泌가 增加되는데 androgen 즉 testosterone이 毛皮脂腺에서 5 α -reductase 라는 酵素에 의해 dihydrotestosterone으로 轉換되고

이 hormone에 의해 皮脂腺의 크기와 皮脂의 分泌가 增加하며 周邊 組織의 keratinization이 促進된다. 이러한 組織의 keratinization에 의해 皮脂가 組織外部로 流出되는 것이 妨害되고 이들이 毛囊을 막아서 micro-comedo가 되고 이것이 더욱 進行되면 눈에 보일만큼의 whitehead (closed comedo)를 形成하고, 여기에 더 많은 表皮細胞와 皮脂가 增加하게 되면 closed comedo 內部에 있던 皮脂등이 밖으로 分出되고 그 末端部分은 表皮細胞가 生産하는 melanin에 의해 검어지며 이것을 blackhead (open comedo)라고 하며, 특히 open comedo의 경우는 患者의 손 등에 의한 2차 感染에 주의해야 한다. 以上과 같이 炎症反應이 關聯되지 않은 open, close comedo를 非炎症性 여드름이라고 한다. 炎症性 여드름은 comedo部位에 lymphocyte가 增加하면서 始作된다. 炎症誘發 原因으로서 皮脂로부터 由來된 脂肪酸들이 主要因으로, 脂肪酸들은 皮脂의 脂肪成分이 微生物의 脂肪分解酵素에 의해 分解되어 生成된다. 代表的인 微生物은 嫌氣性細菌인 propionibacterium acnes인데 正常人의 皮膚에도 많이 發見되므로 直接的인 pathogen이라고 말하기는 힘들지만, 이 細菌의 脂肪分解酵素에 의해 生成된 脂肪酸과 單分子 物質이 作用하여 炎症反應이 始作되어 papule, nodule, pustule의 過程을 거쳐 scar를 形成한다^{20,26,27,42)}(Table 7).

여드름에 대한 治療는 hormone의 皮脂分泌增加, 病原性 因子인 異常角化, propionibacterium acnes의 增殖 및 炎症을 抑制하는 것이며 病發程度에 따라 局所塗布劑 使用에서 抗生劑의 全身投與를 決定한다. 局所療法으로는 皮膚清潔·藥用비누·Benzoyl peroxide·Retinoic acid·局所塗布 抗生劑(Clindamycin)·Comedo extractor를 利用한 壓出療法·副腎皮質 ฮอร์โมน제의 病變內 注射가 있으며, 全身療法으로는 抗生劑·女性호르몬·副腎皮質 ฮอร์โมน제 13-cis retinoic acid 등을 投與하는 方法이

Table 7. Pathogenesis of Acnes



있고, 以外에 食餌療法이 있으나 飲食에 의한 影響은 그다지 크지 않으므로 除外食은 必要없으나 均衡있는 食事を 하고 過多한 脂肪과 維生素 內服은 피하도록 하며, 마음을 便安하게 하고 便秘, 胃腸障礙, 生理不順 등과 같은 內部的인 다른 症勢가 없는지 함께 檢査하여 適切한 治療를 하여야 하나, 아직 여드름 治療에 完全히 效果的인 單一 治療方法은 없는 것으로 나타나 있다^{20,26-29)}.

清上防風湯은 明代 龔¹⁾의 《古今醫鑑》에 收錄되어 있는 處方으로 防風, 連翹, 白芷, 桔梗, 黃芩, 川芎, 荊芥, 梔子, 黃連, 枳殼, 薄荷, 甘草, 竹瀝으로 構成되어 上焦火를 清케함으로써 頭面에 發生한 瘡癩과 風熱毒을 治療하는²⁻⁵⁾ 處方으로 使用되어왔다. 最近에는 黃⁴⁾이 充血性 여드름, 眼充血, 酒齧鼻, 頭部濕疹, 顏面炎症, 面腫, 結膜炎, 白禿風 등에 應用하고 있다. 이에 著者는 面癩에 多用되는 清上防風湯에 清熱解毒의 效能이 있어 癰腫疔瘡에 使用되는 金銀花, 清熱排膿·健脾滲濕의 效能이 있어 癰疽疔瘡 등에 使用되는 薏苡仁을 加味하여 本 實驗에 應用하였다.

本 方劑를 構成하는 個別藥物의 效能을 살펴보면⁴⁵⁾ 祛風勝濕의 效能이 있어 風疹瘙癢에 使用되는 防風과 清熱解毒·消腫散結의 效能이 있어 瘡瘍腫毒에 使用되는 連翹와 消腫排膿·燥濕止痒의 效能이 있어 瘡瘍痛腫·皮膚病과 風濕瘙癢에 使用되는 白芷와 祛痰排膿의 效能이 있어 瘡瘍膿成不潰에 使用되는 桔梗과 清熱解毒의 效能이 있어 癰腫疔瘡에 使用되는 黃芩과 活血·行氣·祛風의 效能이 있어 瘡瘍腫毒에 使用되는 川芎과 透疹·理血의 效能이 있어 麻疹·風疹·瘡瘍初起에 使用되는 荊芥와 清熱涼血의 效能이 있어 熱毒瘡瘍에 使用되는 梔子와 瀉火解毒의 效能이 있어 疔毒癰腫에 使用되는 黃連과 破氣行痰의 效能이 있는 枳殼과 宣散風熱·透疹의 效能이 있어 風疹·麻疹에 使用되는 薄荷와 解毒의 效能이 있어 瘡

瘍腫毒에 使用되는 甘草와 清熱滑痰의 效能이 있는 竹瀝으로 이루어져 祛風·清熱解毒·祛痰排膿·透疹의 效能을 나타내고 있는데, 本 處方에 清熱解毒의 效能이 있어 癰腫疔瘡에 使用되는 金銀花, 清熱排膿·健脾滲濕의 效能이 있어 肺癰·腸癰 등에 使用되는 薏苡仁을 加하여 面癩에 活用할 수 있을 것이라 思慮된다.

本 實驗에서는 加味清上防風湯으로 面癩에 대한 效能을 觀察하기 위하여 testosterone이 dihydrotestosterone으로 變化時 關與하는 5 α -reductase가 活性化되는 面癩 I期에서의 5 α -reductase의 抑制, sebum의 增加와 Comedones의 生成이 이루어지고 여기에 Propionibacterium acnes (P. acnes)이 侵入하는 面癩 II期에서의 P. acnes에 對한 殺菌力을 實驗하였으며, 正常 纖維芽細胞에서의 細胞毒性和 炎症을 誘發시키는 여러 因子가 分泌되어 面癩가 形成되는 面癩 III期에서의 Prostaglandins (PGE₂), Interleukins(IL-1 β) 및 TNF- α 의 生成 抑制, 그리고 Hamster ear sebaceous gland를 利用하여 acne의 減少與否를 直接 觀察하였다.

5 α -reductase는 細胞內 小器官인 microsome이나 membrane에 位置하는 것으로 알려져 있으며, 組織에 따라 type I 과 type II 의 發顯이 다르게 나타난다. 本 實驗에서는 female rat의 肝을 利用하였는데 이는 type I 5 α -reductase가 male rat나 mouse보다 若 50倍以上 많이 發顯되는 것으로 알려져 있기 때문이다. 加味清上防風湯을 넣지 않은 對照群의 境遇, DHT로 轉換된 T의 量은 反應前의 63%였으며 나머지는 androstanediol (diol)로 轉換되었다. 이는 本 實驗에서 使用한 5 α -reductase의 source가 精製된 것이 아닌 肝抽出液(extract)이므로 肝抽出液中에 steroid 新陳代謝에 關與하는 다른 여러 酵素들이 作用했기 때문인 것으로 思慮되었다. 따라서 여기에서는 5 α -reductase의 活性抑制制度를 計算할 때는 T에서

DHT로의 轉換만을 對象으로 하였으며 dione이나 기타 副産物로 轉換된 것은 考慮하지 않았다. 5 α -reductase 抑制實驗 結果, 加味清上防風湯은 原液에서는 71%의 酵素活性을 抑制하는 것으로 나타났고 1/10 稀釋液에서도 20%정도의 抑制率을 보였으나, 1/100 稀釋液以下の 濃度에서는 모두 酵素活性을 나타내지 않았다. Sugimoto 등은 金屬 2가 이온들이 效果的으로 이 酵素를 阻害하며 Cu⁺²의 境遇 若 10⁻⁴%의 濃度에서 5 α -reductase 를 100% 阻害하는 것으로 報告하였고, azelic acid는 0.1%에서 84%의 酵素活性이 抑制되었다 (previous study). 그러므로 加味清上防風湯에서 각각 71%, 20%의 酵素活性을 抑制하므로 若干의 酵素活性 抑制效果가 있는 것으로 思慮된다 (Table 1).

Propionibacterium acnes(P. acnes)에 對한 殺菌力 實驗의 結果 Positive control인 抗生製劑의 境遇는 原液의 濃度 自體가 매우 높아(에그린 4%, 클레오신 1%) 높은 殺菌力을 나타내었는데, 특히 positive control I인 에그린의 境遇는 plate全體가 clear zone을 形成하였다. 또한 positive control II인 Clindamycin製劑의 클레오신의 境遇도 原液에서 37mm의 clear zone을 形成하였으나, 加味清上防風湯은 12mm範圍의 clear zone diameter를 形成하여 抗生劑에 비해 매우 낮은 殺菌力을 보였다. 實際로 paper disc의 크기가 8mm이었기 때문에 殺菌效果는 극히 적은 것으로 나타났다. 그러나, clear zone diameter만으로 P. acnes에 對한 效果를 이야기하기는 힘들며, 實際로 P. acnes에 의해 여드름이 誘發되는 것은 微生物 그 自體보다도 微生物이 生産하는 脂肪分解酵素나, neutrophile chemo-attractant, neutrophile에 의해 發生하는 reactive oxygen species(ROS) 등의 複合的인 要素가 關係가 되므로 脂肪分解酵素 역가測定實驗이나 neutrophile chemotaxis assay 등의 實驗이 더 要求된다

⁴⁶⁻⁵⁸(Table 2).

炎症(inflammation)은 흔히 볼 수 있는 病變으로 局所에 加해진 炎症誘發性 刺戟과 組織傷害에 對한 血管 및 結合組織系의 自己防禦體系인 免疫過程의 一部分이다. 外部로부터 物理的, 化學的, 生物學的 損傷을 復舊하는 生體의 反應에 의하여 組織의 損傷과 더불어 炎症反應 즉 浮腫, 發熱, 疼痛이 나타나게 된다. 炎症이 일어난 組織에서는 먼저 血管反應이 나타나서 毛細血管이 擴張되고 血流가 增加하며 이어서 血管壁의 透過性이 增加하여 血漿 成分과 蛋白質 成分이 血管壁을 통해 間質組織으로 滲出된다. 이때에 細菌이나 傷害된 局所組織에서 由來하는 化學因子의 誘導에 의해 好中球, 多型核 白血球와 單核球가 아메바 運動을 통해 間質組織으로 나오고 이들에게서 遊離된 大食細胞가 滲出되어서 炎症 刺戟物을 食食하게 되며, 炎症이 오래되면 림프구 및 形質細胞도 많이 나타나게 된다. 이러한 과정은 自然免疫 및 特殊 免疫系 抗體 一種에 의해서 크게 左右되며 炎症의 最終段階에는 傷害된 組織의 缺損을 修復하는 過程에서 局所의 纖維芽細胞 및 毛細血管이 增殖하여 肉芽組織이 形成되며, 組織에 따라서는 實質細胞로 再生되고 점차 癍痕을 남기며 炎症이 終熄된다⁵⁹⁻⁶¹.

炎症을 抑制하기 위해 使用되는 藥劑를 廣義의 抗炎症劑라 하며 嚴密히 細分하여 말한다면 浮腫에 對해 anti-inflammatory, 發熱에 對해 antipyretic, 疼痛에 對해 analgesic drug로 表現되어진다. 炎症反應時 細胞性 및 體液性 免疫反應이 關與되는데 이때 關與되는 物質에 對해서는 많은 研究가 되어 왔으며 superoxide, prostaglandins(PGE₂), interleukins (IL-1 β), collagenase 외에 histamin, bradykinin, plateletactivating factor, tumor necrosis factor 등이 關與하는 것으로 알려져 있다⁶²⁻⁶⁵.

炎症 및 免疫反應 誘發物質의 生産 抑制를 위

하여 過去에는 스테로이드性 抗炎症劑를 使用한 結果 많은 副作用이 誘發되어 最近에는 비스테로이드性 抗炎症劑가 廣範圍하게 使用되고 있다. 이러한 비스테로이드性 抗炎症劑는 주로 纖維芽細胞 및 單核細胞와 多型核 白血球의 cyclooxygenase 酵素에 의하여 合成되는 prostaglandins(PGE₂)의 生産을 抑制하는데 基本을 두고 있다⁶⁶⁻⁶⁹.

最近의 研究에서는 prostaglandins(PGE₂)의 生産이 細菌의 內毒素인 lipopolysaccharide에 의하여 誘發되는 interleukins(IL-1 β)에 의하여 刺戟되는 것이 알려져 interleukins(IL-1 β)의 細胞生産을 抑制하는 研究가 활발히 進行되고 있다⁷⁰⁻⁷². 그리고 prostaglandins(PGE₂)는 大食細胞와 多型核 白血球를 刺戟하여 結合組織의 基質인 collagen 蛋白質을 分解시키는 collagenase의 合成을 誘發시켜 結合組織을 破壞시킨다⁷³⁻⁷⁴.

Prostaglandins(PGE₂) 중에서 특히 PGE₂는 細胞膜에 損傷을 입을시 arachidonic acid 代謝物의 一種으로 뼈의 吸收에 깊이 關與하는 物質로 알려져 있다. Aspirin과 indomethacin은 cyclooxygenase-2의 強力한 抑制作用으로 prostaglandins(PGE₂)의 生産을 抑制하는 것으로 알려져 있다⁶⁸⁻⁶⁹. Indomethacin을 positive control로 加味清上防風湯의 prostaglandins(PGE₂)의 生成 抑制效果를 比較한 結果 0.04%以下 濃度에서 生成 抑制效果가 있는 것으로 나타났다(Table 4).

Cytokines의 一種인 interleukins(IL-1 β)는 炎症部位의 細胞를 많이 모이게 하며 prostaglandins(PGE₂)의 生産을 刺戟하는 것으로 알려져 있어 炎症에 關與하는 重要한 cytokine으로 最近에 interleukins(IL-1 β)의 生産을 抑制하는 新規 藥效劑의 開發에 對한 研究가 활발히 進行되고 있으며⁷⁰⁻⁷², 生藥製劑 中에서는 天門冬, 五味子, 五倍子 및 大棗 抽出物이 炎症의 媒介物質

인 cytokine의 生成 抑制에 效果가 있다고 報告된 바 있다⁷⁵. P. acnes LPS로 刺戟한 human monocyte의 interleukins(IL-1 β)의 生成에 對한 加味清上防風湯의 效能·效果를 試驗한 結果 加味清上防風湯의 0.08%以下의 濃度, 특히 0.04%에서 interleukins(IL-1 β) 生成 抑制效果가 있는 것으로 나타났다(Table 5).

TNF- α 의 이름은 初起에 그람음성세균의 內毒素 刺戟에 의해 動物血漿에 生成된 癌細胞 壞死成分에서 起因한 것으로 細菌感染에 대해 重要한 生體反應의 하나이다. 主된 TNF- α Source로는 內毒素에 의해 刺戟받은 單核細胞(Mononuclear phagocytes)로 T細胞에 起因한 IFN- γ 에 의해 合成이 促進된다. 이 分子가 合成時 初起에는 糖類가 붙지 않은 25KD 크기의 細胞膜 蛋白質로 合成되나 그후 카르복실기 末端을 包含한 17KD 크기의 破片으로 分離되어 細胞外로 分泌된다. 分泌後 同一한 17KD 分子 3개가 모여 매우 安定한 51KD 크기로 循環하게 된다. TNF- α 에 대한 細胞反應은 이들 Trimer가 수용체(각 55, 75KD)에 붙으므로써 출발하는데 이때 親和度는 相對적으로 매우 낮은 편(KD가 1×10^{-9} M, 5×10^{-9} M 각각)이나 많은 양이 生成되므로 수용체가 곧 飽和된다. TNF- α 의 生理學的 效果는 주로 NF- κ B 나 AP-1이라는 Transcription factor의 合成 增加에 의한 타겟 Genes 發顯調節에 起因한다. TNF- α 의 效果는 生成量에 따라서 달라지는데 10^{-9} M 以下의 低濃度에서는 첫째로 血管의 內皮細胞로 하여금 새로운 Surface receptors(Adhesion molecules)를 發顯케하여 炎症部位에 Neutrophil, Monocytes 및 Lymphocyte와 같은 白血球가 炎症部位에 모이도록 한다. 둘째로 Neutrophil, Eosinophils 및 Monocytes가 細菌을 죽일 수 있도록 活性化시킨다. 셋째로 IL-1, IL-6, TNF- α 자체 및 Chemokines의 生成을 刺戟한다. 넷째로 Virus로

부터 保護하는 Interferone의 生成을 刺戟하고 Class I MHC의 發顯을 增大시켜 Virus로 感染된 細胞를 融解시키도록 도와준다.

TNF- α 의 生成量이 充分하면($10^{-9}M - 10^{-7}M$) 첫째로 腦의 視床下部 調節部位의 細胞에서 Prostaglandin의 合成을 增加시켜 痛症을 誘發한다. 둘째로 單核白血球의 血管內皮細胞에 作用하여 IL-1 및 IL-6와 같은 Cytokines의 分泌를 刺戟한다. 셋째로 Hepatocytes(肝細胞)에 作用하여 Amyloid A 蛋白質의 合成을 增加시켜 IL-1 및 IL-6와 더불어 急性 炎症反應을 일으킨다. 넷째로 血管內皮細胞의 血液凝集과 抗凝集反應의 均衡을 霧散시킨다. 다섯째로 骨髓細胞의 細胞分裂을 抑制하여 免疫缺乏症勢를 誘發시킨다. 여섯째로 實驗動物에 TNF- α 를 長期間 投與할 때 血管을 循環하는 脂質蛋白質로부터 脂肪酸을 放出하는데 必要한 Lipo-protein lipase의 合成을 抑制하여 筋肉과 脂肪細胞가 消失되는 Cavchexia라는 症勢를 誘發시킨다. TNF- α 의 生成量이 지나치면($10^{-7}M$) 첫째로 心臟의 細胞에 存在하는 Nitric oxide synthase(NOS)酵素를 誘發시켜 Arginine로부터 Citrulline와 NO의 轉換을 促進하여 心臟의 收縮을 抑制시킨다. 둘째로 心臟의 平滑筋의 律動을 弛緩케하여 血壓을 내리고 組織의 Perfusion을 減少시킨다. 셋째로 血管內 Thrombosis(血栓症)를 일으켜 組織의 Perfusion을 減少시키는데, 이것은 血管의 內皮細胞와 單核白血球의 機能異常으로 혈액응집을 일으키기 때문이다. 마지막으로 TNF- α 은 筋肉에 의한 Glucose의 過消費 및 肝의 Glucose轉換 缺乏을 招來하여 血糖量 減少와 같은 심각한 代謝障礙를 誘發시킨다. 加味清上防風湯의 TNF- α 의 生成效果를 實驗한 結果, 0.08%以上 濃度에서 卓越한 抑制效果가 있었고 특히 positive control인 Dexamethasone보다도 抑制效果가 있었다(Table 6).

Hamster ear sebaceous gland 를 利用한

acnes 評價法에 對한 結果에서 加味清上防風湯은 male과 female hamster 모두 양쪽 귀의 差異를 發見할 수가 없어 減少效果가 없는 것으로 나타났다.

sebaceous secretion의 增加는 여드름患者에 있어서 나타나는 代表的인 病徵으로서 androgen receptor에 dihydrotestosterone이 binding하여 나타난다. Seki 등의 報告에 의하면, spironolactone을 hamster 귀에 2週間 處理하였을 때 sebaceous gland의 크기가 顯著하게 減少함을 알 수가 있다. 이 境遇는 testosterone propionate를 intramuscular injection하여 androgen stimulation했을 때 正常狀態일 때 보다 若 3배 정도 크기가 增加했고 이 境遇 實驗初起에 androgen stimulation을 하지 않았을 때보다 sebaceous gland 크기의 減少效果를 더 顯著하게 觀察可能할 것으로 思慮된다.

Hamster ear sebaceous gland를 利用한 여드름評價法은 androgen dependent한 評價方法이므로 호르몬으로 여드름을 誘發시킨 후 그 治愈效果를 볼 수 있는 점에서는 토끼面皰實驗法보다 좀더 正確한 評價方法이 될 수 있을 것이다. 그러나, 토끼보다는 小型動物을 使用하므로 便利한 점도 있지만 sebaceous gland의 크기가 토끼의 것보다 작아서 寫眞攝影時 高倍率에서 撮影을 해야하므로 實驗數(n)가 적어지고, 한 報告에서도 알 수 있듯이 hamster自體의 귀에 分布하는 sebaceous gland가 local variation이 크기 때문에 實驗誤差가 더 커지므로 이를 補完할 수 있는 實驗의 改善이 더욱 要求된다.

以上の 結果를 綜合해 보면 加味清上防風湯은 1/10 稀釋液以上에서 5 α -reductase 活性을 抑制하는 것으로 나타났고 P. acnes에 對하여 若干의 殺菌力을 나타냈으며, sebaceous gland의 크기變化를 發見할 수 없는 것으로 보아 testosterone이 dihydrotestosterone으로 變化時 關與하는 5 α

-reductase가 活性化되는 面皰 I 期에서 效果가 있으나, sebum의 增加와 Comedones의 生成이 이루어지는 面皰 II 期에서는 뚜렷한 效果가 없을 것으로 思慮된다. 또한 正常的인 纖維芽細胞에 0.08%以上の 濃度에서 細胞毒性이 있는 것으로 나타났으며 Prostaglandins(PGE₂)의 生成 抑制效果와 卓越한 TNF- α 의 生成 抑制效果를 보이는 것으로 보아 P. acnes에 의해 여러 가지 化學因子가 放出되어서 血管擴張이나 液性滲出이 일어나는 面皰 III 期에 全般的인 效果가 있는 것으로 思慮된다.

以上の 實驗結果로 加味清上防風湯은 面皰의 I 期 및 面皰 III 期 治療에 應用하면 適合할 것으로 思慮되나, 面皰 II 期 治療에는 뚜렷한 效果를 보이지 않아서 보다 精確하고 客觀化된 實驗의 研究와 面皰에 對한 韓醫學的 研究가 폭넓게 이루어져야 할 것이다.

V. 結 論

加味清上防風湯의 面皰, 즉 여드름 發生機轉에 關與하는 5 α -reductase 酵素作用의 抑制率과 Propionibacterium acnes에 對한 殺菌力, 正常 纖維芽細胞에서의 細胞毒性和 炎症을 誘發시키는 여러 因子 즉 Prosta- glandins(PGE₂), Interleukins(IL-1 β) 및 TNF- α 의 生成 抑制, 그리고 Hamster ear sebaceous gland를 利用한 acnes의 實驗結果를 觀察한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 加味清上防風湯의 In vitro 5 α -reductase inhibition assay에 對한 實驗에서 原液은 71%, 1/10 稀釋液은 20%정도 5 α -reductase 酵素活性이 沮害되었다.

2. P. acnes에 對한 加味清上防風湯의 殺菌力 實驗에서 加味清上防風湯은 clear zone diameter 가 12mm로 그 活性이 매우 微微하였다.

3. 加味清上防風湯은 0.08%以上の 濃度에서 細胞毒性이 있는 것으로 나타났다.

4. P. acnes LPS로 刺戟한 human monocyte의 prostaglandins(PGE₂)의 生成에 對하여 加味清上防風湯은 0.04%以下の 濃度에서 Prostaglandins (PGE₂) 生成 抑制效果가 있는 것으로 나타났다.

5. P. acnes LPS로 刺戟한 human monocyte의 interleukins(IL-1 β)의 生成에 對하여 加味清上防風湯은 0.08%以下の 濃度에서 抑制效果를 나타내었다.

6. P. acnes LPS로 刺戟한 human monocyte의 TNF- α 의 生成에 對하여 加味清上防風湯은 0.08%以上の 濃度에서 抑制效果가 있었다.

7. Antiandrogenic compound로서 加味清上防風湯의 效果를 實驗하기위해 ear sebaceous gland 크기의 減少與否를 肉眼判定한 結果, 加味清上防風湯은 양쪽 귀에서의 크기 變化를 發見할 수 없었다.

以上の 結果를 綜合해 보면 加味清上防風湯은 面皰 I 期 및 炎症初期의 抗炎作用에 效果가 있으며 臨床에서도 初期의 面皰에 널리 應用될 수 있을 것으로 思慮된다.

參考文獻

1. 龔信纂 의 : 古今醫鑑, 南昌, 江西科學技術出

- 版社, pp.233-234, 1990.
2. 龔廷賢 : 萬病回春 卷下, 서울, 杏林書院, pp.9-10, 1972.
 3. 許俊 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, pp.209, 239, 284, 1976.
 4. 龔廷賢 : 壽世保元, 北京, 人民衛生出版社, pp.421-422, 1996.
 5. 沈金鏞 : 雜病源流犀燭, 北京, 中國中醫藥出版社, p.346, 1994.
 6. 王琦 외 : 黃帝內經 素問今釋, 서울, 成輔社, p.14, 1983.
 7. 巢元方 : 巢氏諸病源候論, 台中, 昭人出版社, pp.10-11, 1982.
 8. 柳志允 : 外科 皮膚科의 辨證論治, 富川, 書苑堂, pp.232-233, 1987.
 9. 申天浩 : 病症診治, 서울, 成輔社, pp.592-594, 1990.
 10. 中醫研究院 : 中醫症狀鑑別診斷學, 北京, 人民衛生出版社, pp.656- 657, 1981.
 11. 裴元植 : 最新韓方臨床學, 서울, 南山堂, pp.656-657, 1987.
 12. 宋太宗命撰 : 太平聖惠方 卷四十, 서울, 翰成社, pp.1207-1219, 1979.
 13. 李用粹 : 證治彙補, 台北, 旋風出版社, p.229, 1977.
 14. 李挺 : 醫學入門, 서울, 翰成社, pp.405-406, 1983.
 15. 趙佶 : 聖濟總錄, 台北, 新文豐出版社, pp.841-843, 1978.
 16. 朴炳昆 : 增補 漢方臨床四十年, 서울, 大光文化社, pp.460-461, 1971.
 17. 顧伯華 외 : 實用中醫外科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp.535-536, 1985.
 18. 陳實功 : 外科正宗, 北京, 人民衛生出版社, p.255, 1964.
 19. 金定濟 : 診療要鑑, 서울, 東洋醫學研究院, pp.347-350, 1979.
 20. 송점식 : 한방피부미용, 서울, 효림, pp.245-247, 1993.
 21. 吳謙 외 : 醫宗金鑑, 台北, 大中國圖書公司, p.125, 1981.
 22. 李用粹 : 證治彙補, 台北, 旋風出版社, p.229, 1976.
 23. 祁坤 : 外科大成, 台北, 文光圖書有限公司, p.217, 1979.
 24. 蔡炳允 : 漢方外科學, 서울, 高文社, pp.90-91, 1975.
 25. 안성구 외 : 흔히 보는 피부질환, 서울, 高麗醫學, pp.59-62, 1993.
 26. 大韓皮膚科學會刊行委員會 : 皮膚科學, 서울, 麗文閣, pp.347-350, 1990.
 27. 醫學教育研修院 : 家庭醫學, 서울, 서울大學敎出版部, pp.715-716, 1995.
 28. 李惟信 : 臨床皮膚科學, 서울, 麗文閣, pp.217-220, 1987.
 29. 金營湖 : 月刊 臨床藥學 3(11); 서울, 臨床藥學社, pp.12-35, 1991.
 30. 李廷淑 외 : 痤瘡에 관한 文獻의 考察, 惠和醫學 1(2): pp.149-160, 1993.
 31. 蔡炳允 외 : 面皰에 관한 臨床의 研究, 第6回 全國韓醫學學術大會 論文抄錄集, pp.130-131, 1982.
 32. 康眞一 외 : 痲疾面皰 治驗2例, 大韓鍼灸學會誌 6(1): pp.89-92, 1985.
 33. 범희변 : 面皰症에 대한 治驗小考, 大韓韓方外官科學會誌 10(1): pp.73-75, 1989.
 34. 高祐新 : 肺風粉刺의 治療 1例 報告, 大韓外官科學會誌 16(2): pp.149-152, 1995.
 35. 孫思邈 : 備急千金要方, 서울, 大星出版社, p.247, 1984.
 36. 樓英 : 醫學綱目 卷二十, 台南, 北一出版社, pp.4-5, 17, 1984.

37. 羅天益 : 衛生寶鑑, 香港, 商務印書館, pp.126-127, 1981.
38. 張隱庵·馬元臺 : 黃帝內經素問·靈樞合編, 台北, 台聯國風出版社, pp.20, 36, 220, 637, 1973.
39. 王肯堂 : 六科準繩, 서울, 上海鴻寶育書局, pp.237-239, 1982.
40. 陸青節 : 萬病醫藥顧問, 서울, 書苑堂, p.77, 1978.
41. 蔡炳允 외 : 漢方外科學, 皮膚科學, 서울, 慶熙大韓醫大, p.65, 1984.
42. 西山茂夫 : 圖解 皮膚科學, 서울, 第一醫學社, pp.297-298, 1991.
43. 민헌기 : 임상 내분비학, 서울, 고려의학, p.399, 1990.
44. 黃度淵 : 證脈·方藥合編, 서울, 南山堂, pp.236-237, 1984.
45. 康秉秀 외 : 本草學, 서울, 永林社, pp.127, 130-131, 143, 168, 178, 180, 198, 200, 307, 352, 409, 460, 468, 541, 1991.
46. H. Akamatsu, Niwa, H., Kurokawa I., Masuda R., Nishijima S., and Asada Y. 1991. Effect of suboptimal inhibitory concentrations of minocycline on neutrophile chemotactic factor production in comedonal bacteria, neutrophile phagocytosis and oxygen metabolism. Dermatol Res. 283:524-528
47. N.B. Esterly, Koransky J.S., Furey N.L., and Trevian M. 1984. Neutrophile chemotaxis in patients with acne receiving tetra- cycline therapy. Arch Dermatol 120:1308-1313
48. A.M. Kligman and Kwong T. 1979. An improved rabbit ear model for assessing comedogenic substances. Br J Dermatol 100:699
49. A.M. Kligman 1997 Petrolatum is not comedogenic in rabbits or humans : A critical reappraisal of the rabbit ear assay and the concept of "acne cosmetica". J Soc Cosmet Chem 47: 41-48
50. Taisuke Seki, Toyomoto T., and Morohashi M. 1995. Effects of topically applied spironolactone on androgen stimulated sebaceous glands in the hamster ear pinna. The J Dermatol 22:233-237
51. L.M. Lieb, Flynn G., and Weiner N. 1994. Follicular(Pilosebaceous unit) deposition and phamacological behavior of cimetidine as a function of formulation. Pharm Res 11:1419-1423
52. J.R. Matias and Orentreich, N. 1983. The hamster ear sebaceous glands. I. Examination of the regional variation by stripped skin planimetry. J Invest Dermatol 81:43-46
53. G. Sason and Reisner, R.M. 1971. Defferential rates of conversion of testosterone to dihydrotestosterone in acne and in normal human skin : a possible pathologic factor in acne. J Invest Dermatol 56:366-371
54. Y. Sugimoto, Lopez-Solache I., Labrie F., and Luu-The V. 1995. Cations inhibit specifically type I 5 α -reductase found in human skin. J Invest Dermatol 104:775-778
17. Hauser, W.A. : Epidermology of epilepsy. Adv. Neurol. , 19 : 313, 1978.
55. Johnston RB, Lehmeier JE and Guthrie LA. 1976. Generation of superoxide anion and chemiluminescence by human

- monocytes during phagocytosis and on contact with surface-bound immunoglobulin G. *J. of Exp. Med.* 143: 1551-1556.
56. Mosmann. 1983. Rapid colorimetric assay for cellular growth survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. of Immun.* 65: 55-63.
57. Harrel JC and Stein SH. 1995. Prostaglandin E2 regulates gingival mononuclear cell immunoglobulin production. *J. Periodontol.* 66: 222-227.
58. Gemmell E and Seymour GJ. 1993. Interleukin 1, interleukin 6 and transforming growth factor- β production by human gingival mononuclear cells following stimulation with *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*. *J. Periodont. Res.* 28: 122- 129.
59. 白充基 : 病理學, 서울, 高文社, p.23, 1988.
60. 이중달 : 그림으로 설명한 病理學, 서울, 고려의학, pp.27-34, 1990.
61. 李淵台 譯 : 最新免疫學, 서울, 集文堂, pp.355-358, 1989.
62. Socransky SS and Haffajee AD (1991). Microbial mechanisms in the pathogenesis of destructive periodontal diseases: a critical assesment. *J. Periodont. Res.* 26: 195-212.
63. Page RC (1992). Host response tests for diagnosing periodontal diseases. *J. Periodontal* 63: 356-366.
64. Lamster IB (1992). The host response in gingival crevicular fluid: potential applications in peridontitis clinical trials. *J. Periodontol* 63: 1117-1123.
65. Polson AM and Goodson JM (1985). Periodontal diagnosis current status and future needs. *J. Periodontol* 56-1: 25-34.
66. Gerritsen MJP, Rulo HFC, Arnold WP and Van De Kerkhof PCM (1994). Response of the clinically uninvolved skin of psoriatic patients to repeated tape stripping during cyclosporin A treatment. *B. J. of Dermatol* 130: 181-188.
67. Marx J. (1995). How the glucocorticode suppress immunity *Science* 270: 222-233.
68. Lee DH and Choi (1989). The comparative study of immuno- suppressive drugs on the periodontal condition in renal transplant patients. *J. of Ker Academ. of Periodontol.* 19-1: 1-8.
69. Ting PC, Kaminski JJ, Sherlock MH, Tom WC, Lee JF, Bryant RW, Watnick AS and Mcphail AT (1990). Substituted 1,3-dihydro-2h-pyrrolo [2,3-b] pyridin-2-ones as pontential antiinflammatory agents. *J. Med. Chem.* 33: 2697-2706.
70. Matsuki Y, Yamamoto T and Hara K (1993). Localization of interleukin-1 (IL-1) mRNA-expressing macrophages in human inflamed gingiva and IL-1 activity in gingival crevicular fluid. *J. Periodont* 28: 35-42.
71. Poore TK, Johnson GK, Reinhardt RA and Organ CC (1995). The effects of smokeless tobacco on clinical parameters of inflammation and gingival crevicular fluid prostaglandin E₂ Interleukin -1 α and Interleukin-1 β . *J. Periodontal* 66: 177-183.
72. Kupper TS and Groves RW (1995). The interleukin-1 axis and cuntaneous

inflammation. J. of Invest. Derm. 105-1:
62s-66s.

73. Uitto VJ, Suomalainen K, Sorsa T (1990). Salivary collagenase. Origin characteristics and relationship to periodontal health. J. Periodontal Res 25: 135-142.
74. Lee W, Aitken S, Sodek J and McCulloch CAG (1995). Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis. J. Periodont. Res 30: 23-33.
75. Cho KY, Lee YM, Choi SM and Chung CP (1995). The effects of herbal extracts on production and activity of interleukin 1 β . The J. of Kor. Academy of Periodontol. 25-2: 386-396.