

보중의기탕이 알레르기반응에 미치는 영향에 대한 실험적연구

강대성 · 감철우 · 박동일*

동의대학교 한의과대학 대학원

The Experimental Study on the Anti-allergic Effects of Bojungikgi-tang

Dae-sung Kang, Cheol-woo Kam and Dong-il Park*

Dept. of Oriental Medicine, Graduate School, Dong-Eui University, Busan 614-052, Korea

Abstract

This experimental research has been done to study the effects of Bojungikgi-tang(BJIKT) on the anti-allergic reaction. We found the several important results from the research which has been performed by two experiments toward immediately type and delayed type in order to study the effects of BJIKT on hypersensitivity response to mice. The results obtained from our research are as following: 1. The survival rate of one group to which we injected only the compound 48/80 is almost 0% according to its density and timing test. In the other hand, the survival rates of the other group to which we injected both of the compound 48/80 and BJIKT are 20%, 10%, 30%, 10%, 40%, and 70% according to 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5 and 1(mg/g) of compound 48/80. Time dependency test also shows the 10% and 0% survival rates in 5 and 10 minutes. 2. BJIKT revealed the significantly inhibitory effect on Compound 48/80 induced Mast cell degranulation. 3. BJIKT showed the significantly inhibitory effect in the delayed type hypersensitivity response to picryl chloride. 4. BJIKT showed the significantly inhibitory effect in the delayed type hypersensitivity response to sheep red blood cell. Our research provides the important evidence that BJIKT is beneficial to the prevention and treatment of allergy related diseases.

Key words – Bojungikgi-tang, Compound 48/80, Mast cell, delayed type hypersensitivity

서 론

최근 우리나라도 산업과 문명의 발달로 起因性 抗原 (offending allergen)이 다양해져 알레르기성 질환이 증가하는 추세이고, 이에 따라 많은 연구가 진행되고 있다[14].

免疫이란 外部로부터의 微生物, 同種의 組織이나 體内に 생긴 不必要한 産物 등과 特異하게 反應하여 抗體를 만들

며 이것을 排除하여 그 個體의 恒常성을 維持하는 현상을 말하며[25], 알레르기란 어떤 抗原에 의해 感作된 個體에게 다시 같은 抗原이 再導入되었을 때 抗原-抗體의 結合으로 組織損傷을 惹起시키는 免疫反應으로 I, II, III, IV, V型으로 나눌 수 있다. 이 중 I, II, III型은 體液性 抗體에 의한 即時型 allergy性 反應이고, IV型은 細胞性 抗體에 의한 遲延型 allergy性 反應이다[5,15,18,20,26].

韓醫學에서는 人體의 生命活動 현상을 氣와 血의 兩面으로 나누어 觀察하는데, 氣는 人體의 代謝過程에서 生産된 에너지를 指稱하는 것으로 多樣한 變化作用을 갖는 바,

*To whom all correspondence should be addressed

Tel : 051-850-8651, Fax : 051-867-5162

E-mail : dipark@demc.or.kr

‘氣가 去하면 虛하다[43]’, ‘邪氣가 所溘하면 其氣가 必虛라 [39]’, ‘氣는 爲禦하고 禦는 於外라[8]’ 한 것 등은 氣가 邪氣에 대해 抵抗하는 防禦作用이 있음을 보여준 것이며[27] 邪氣의 侵入으로 인한 正氣의 相爭은 免疫反應의 概念과도 相通한다[16].

一般的으로 飲食物은 脾胃를 通하여 攝取, 消化되어 氣를 旺盛하게 하여 生命存續機能이 健全하게 되는 것인데 [43], 李[9]의 「脾胃之氣既傷而 元氣不能充 而諸病之所由也」라는 理論은 脾胃가 氣血化生之源이 되어[23] 飲食物을 通하여 氣를 生成시키기도 하며 益氣시키기도 하여 氣의 作用을 強化시키는 것을 말한다. 이러한 脾胃를 調補시키고 益氣시킬 수 있는 代表的 方劑가 補中益氣湯으로 [27,40] 대개 飲食失節하고 損耗元氣하며 脾胃氣衰로 陽氣 下陷한 證에 맞추어 氣虛로 인한 諸疾患에 사용되고 있다 [8,9,24,30,42].

이러한 補中益氣湯의 효능과 특성 및 연구 보고로 미루어 보아 抗原抗體의 면역반응에 의하여 유발되는 알레르기 질환에 유의한 효능을 나타낼 것으로 생각되며 이에 알레르기 반응에 대한 補中益氣湯의 효능을 실험적으로 관찰하고자 즉시형과 지연형으로 분류하여 Compound 48/80 유발 전신성 아나필락시스에 따른 치사율, 비만세포 탈과립 지수 산출, Picryl chloride(PC)와 면양적혈구에 의한 피부 염증반응 정도의 변화를 통하여 그 효능을 관찰한 바 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

동물 및 재료

동물

동물은 체중 20g 내외의 I.C.R계 생쥐(대한실험동물센터, 한국)를 구입하여 고형사료(삼양 배합사료 실험동물용, 삼양유지사료, 한국)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경(온도: 20±2℃, 습도: 40~60%, 명암: 12시간 light/dark cycle)하에서 2주 적응 후 사용하였다.

재료

본 실험에 사용된 약제는 동의대학교 부속한방병원에서 구입하여 정제한 후 사용하였으며 처방은 《方藥合編》[36]에 기재된 補中益氣湯으로, 1첩 분량은 Table I 과 같다.

Table 1. Prescription of Bojungikgi-tang

| 藥材名 | 學名 | 重量 |
|--------------|-----------------------------------|-------|
| 黃芪 | Astragali Radix | 6.0g |
| 人蔘 | Ginseng Radix | 4.0g |
| 白朮 | Atratylodis Macrocephalae Rhizoma | 4.0g |
| 甘草 | Glycyrrhizae Radix | 4.0g |
| 當歸身 | Angelicae gigantis Radix | 2.0g |
| 陳皮 | Aurantii nobilis Pericarpium | 2.0g |
| 升麻 | Cimicifugae Rhizoma | 1.2g |
| 柴胡 | Bupleuri Radix | 1.2g |
| Total amount | | 24.4g |

검액의 조제 및 투여

上記한 補中益氣湯 20첩 분량 488g을 5,000ml round flask에 넣고, 3,000ml 정제수를 가한 뒤 3시간 가열 전탕한 후 여과한 검액을 동결건조기로 완전 건조시켜 보중익기탕물 추출물 115g을 얻었다.

試藥 및 機器

Compound 48/80은 Sigma, Picryl Chloride는 동양화학, 면양적혈구(SRBC : Sheep Red Blood Cell)는 Media, Hank's Balanced Salt Solution은 Gincbo에서 구입하였으며 기타 시약은 시판 특급을 사용하였다. 기기는 caliper (Mitutoyo, Tokyo, Japan)를 사용하였다.

방법

항 알레르기에 대한 실험을 즉시형과 지연형으로 구분하여 시행하였다.

즉시형 알레르기 실험

(1) Compound 48/80 유발 전신성 아나필락시스

Amir[28] 등의 방법에 따라 실험하였다. 즉 비만세포의 탈 과립제로 Compound 48/80(8 μg/g, 체중)을 생쥐 복강 내에 투여하기 60분 전에 생리식염수로 조제한 보중익기탕을 0.01, 0.05, 0.10, 0.05 및 1.0(mg/g, 체중)의 용량으로 복강 내에 주사하였다. 치사율은 아나필락시스를 유발시킨 후 60분 동안 관찰하였다. 시간 의존 실험으로 보중익기탕(1mg/g, 체중)을 Compound 48/80 투여 1시간 전, 5분전과 10분 후에 각각 복강 내에 주사하고 치사율을 관찰하였다.

(2) 비만세포 탈과립의 조직화학적 연구

ICR계 생쥐에 보중익기탕을 Compound 48/80(8 μg/g,

치증)를 투여하기 1시간 전에 1.0(mg/g, 체중)의 용량으로 복강 내로 주사하고 compound 48/80을 주사한 후 15분이 경과하여 경추탈구법으로 도살하였다. 복벽 중앙선을 소절 개하여 매탄올로 20여분간 고정한 후 고정된 장간막을 얻어 슬라이드 위에 놓고 수세하고 0.25% toluidine blue (pH4.0)로 염색하고 X400 시야에서 검경하여 아래와 같이 탈 과립지수를 산출하였다.

$$\text{탈과립지수}(\%) = \frac{[(\text{정상} \times 0) + (\text{경도} \times 50) + (\text{강도} \times 100)]}{\text{비만세포의 총수}}$$

지연형 알레르기 실험

(1) Picryl chloride(PC)에 의한 접촉성피부염증 반응

① 항원의 조제

감작항원으로는 1% PC(동양화학, 일본) ethanol 용액을 사용하였고 유발항원으로는 1% PC olive 용액을 사용하였다.

② PC에 의한 접촉성피부염증반응 측정과 검액투여

Asherson and Ptak[3]의 방법에 준하여 흰쥐 10마리를 1군으로 하여 대조군과 실험군으로 나누고 감작항원으로는 1% PC ethanol 용액 20 μ l을 左耳介에 도포하여 감작시켰으며, 감작 후 7일에 1% PC olive 용액 20 μ l을 右耳介에 도포하여 반응을 야기시키고 반응야기 전과 24시간 후에 耳介의 두께차를 caliper (Mitutoyo, Tokyo, Japan)를 사용하여 측정하였다.

검액은 1일 1회 감작시킨 날부터 유발시킨 날까지 8일간 經口投與 하였다.

(2) 면양적혈구(SRBC)에 의한 지연형 즉부종반응

① 항원의 조제

감작항원과 유발항원으로는 면양적혈구(Korea Media Corp.)를 Hank's Balanced Salt Solution (HBSS: Gibco, U.S.A)으로 세척한 후 적혈구 수를 조정하여 사용하였다.

② 측정과 검액 투여

생쥐 10마리를 1군으로 하여 대조군과 실험군으로 나누고 생쥐 1마리당 면양적혈구 2 \times 10⁵ cell를 미정맥에 주사하여 감작시킨 후 4일째 생쥐 1마리당 면양적혈구 10⁸ cell를 왼쪽 발바닥에 피하주사하여 부종을 유발시켰다. 유발야기 전과 24시간 후의 발의 두께차를 caliper(Mitutoyo, Tokyo, Japan)를 사용하여 측정하였다. 검액은 1일 1회 감

작시킨 날부터 유발시킨 날까지 6일간 經口投與 하였다.

통계처리

성적은 평균치 \pm 표준오차로 나타내었으며, 평균치간의 유의성은 Student's t-test를 이용하여 검정하였고 p 값이 0.05미만일 때 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

Compound 48/80 유발 아나필락시스 반응에 미치는 영향

Compound 48/80에 의해 유발되는 아나필락시스 반응을 농도별, 시간별로 관찰한 결과, 농도별, 시간별의 모든 실험에서 Compound 48/80만을 투여한 군은 0%의 생존율을 나타내었으며, 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 1(mg/g)의 농도별 실험에서 보충익기탕투여군은 생존율이 20%, 10%, 30%, 10%, 40%, 70%로 나타났다. (Table II, Fig. 1). 또 5분 후, 10분 후의 시간의존적 실험에서 보충익기탕 투여군은 각각 10%, 0%의 생존율을 나타내었다 (Table III, Fig. 2).

Compound 48/80 유발 비만세포 탈 과립물에 미치는 영향

비만세포 탈 과립률의 측정은 보충익기탕 투여 1시간

Table II. Effect of BJKT on Compound 48/80 induced anaphylaxis in a dose-dependent manner

| Concentration (mg/g) | No. of animals | Viability(%) |
|----------------------|----------------|--------------|
| | | BJKT |
| None(Saline) | 10 | 0 |
| 0.025 | 10 | 20 |
| 0.05 | 10 | 10 |
| 0.1 | 10 | 30 |
| 0.25 | 10 | 10 |
| 0.5 | 10 | 40 |
| 1 | 10 | 70 |

Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with 200 μ l saline or drugs. The drugs were administered intraperitoneally 1hr prior to compound 48/80 injection (n=10/group). The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to mice. Viability(%) within 1hr following by injection of compound 48/80 was represented as No. of viable mice \times 100/ No. of total experimental mice. BJKT indicates aqueous extract of Bojunggitang-administered group.

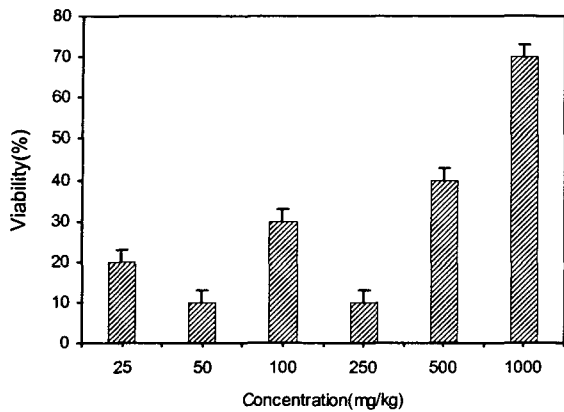


Fig. 1. Effect of BJIKT on Compound 48/80 induced anaphylaxis in a dose-dependent manner.

Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with 200 μ l saline or drugs. The drugs were administered intraperitoneally 1hr prior to compound 48/80 injection (n=10/group). The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to mice. Viability(%) within 1hr following by injection of compound 48/80 was represented as No. of viable mice \times 100/ No. of total experimental mice. BJIKT indicates aqueous extract of Bojungikgitang-administered group.

후에, compound 48/80을 생쥐의 복강에 주사하고, 장간막을 채취하여 0.25% toluidine blue로 염색하여 조사하였다. 그 결과, 대조군은 75.7 \pm 3.22%, 보중익기탕투여군은 35.0 \pm 6.60%로 나타났다. 보중익기탕투여군은 현저하게 유의한 (p<0.005) 감소효과가 인정되었다(Table IV, Fig. 3).

Picryl chloride에 의한 접촉성 피부염증 반응에 미치는 효과 생쥐 1마리당 1% Picryl chloride(PC) ethanol용액 20 μ l

Table III. Effect of BJIKT on Compound 48/80 induced anaphylaxis in a time-dependent manner

| Time (min) | No. of animals | Viability(%) |
|------------|----------------|--------------|
| | | BJIKT |
| 5 | 10 | 10 |
| 10 | 10 | 0 |

Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with 200 μ l saline or drugs. The drugs were given at a 1.0 mg/g dose 5 min or 10 min after compound 48/80 injection (n=10/group). The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to mice. Viability(%) within 1hr following by injection of compound 48/80 was represented as No. of viable mice \times 100/ No. of total experimental mice. BJIKT indicates aqueous extract of Bojungikgitang-administered group.

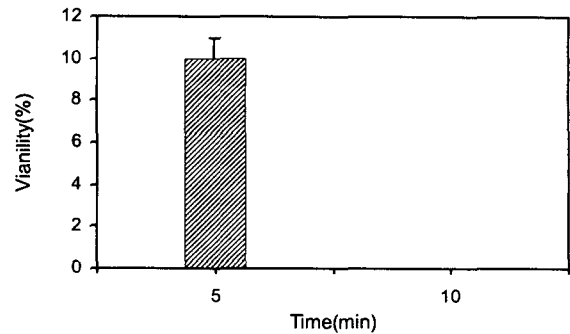


Fig. 2. Effect of BJIKT on Compound 48/80 induced anaphylaxis in a time-dependent manner.

Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with 200 μ l saline or drugs. The drugs were given at a 1.0 mg/g dose 5 min or 10 min after compound 48/80 injection (n=10/group). The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to mice. Viability(%) within 1hr following by injection of compound 48/80 was represented as No. of viable mice \times 100/ No. of total experimental mice. BJIKT indicates aqueous extract of Bojungikgitang-administered group.

을 오른쪽 귀에 도포하고 7일 후에 1% Picryl chloride(PC) olive용액 20 μ l을 왼쪽 귀에 도포하여 유발시킨 접촉성 피부염증 반응에 대한 생쥐의 귀 두께의 변화를 측정해 본 결과, 대조군은 0.15 \pm 0.01mm, 보중익기탕 투여군은 0.08 \pm 0.01mm이었다. 보중익기탕 투여군은 대조군에 비하여 유의한 (P < 0.005) 억제효과가 인정되었다(Table V, Fig. 4).

면양적혈구에 의한 지연형 즉부종 반응에 미치는 효과 생쥐 1마리당 면양적혈구 2 \times 10⁵ cell를 미정맥에 주사

Table IV. Effect of BJIKT and Compound 48/80 induced Mast cell degranulation

| Group | No. of animals | Degranulation(%) |
|---------|----------------|--------------------------------|
| Control | 10 | 75.7 \pm 3.22 ^{a)} |
| BJIKT | 10 | 35.0 \pm 6.60 ^{***} |

Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with 200 μ l saline or drugs. The drugs were given at a 1.0 mg/g 1hr before the compound 48/80 injection (n=10/group). The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to mice. Degranulation index (%) was represented as {(normal \times 0) + (light degree \times 50) + (strong degree \times 100)} / total numbers of mast cells. Control indicates normal saline administered group; BJIKT indicates aqueous extract of Bojungikgitang-administered group.

^{a)}Indicates mean \pm standard error (S. E.); ^{*}indicates statistically different compared with control data (^{**}p<0.005, ^{***}p<0.01).

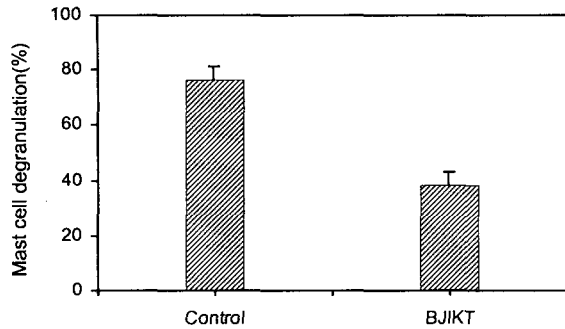


Fig. 3. Effect of BJIKT on Compound 48/80 induced Mast cell degranulation.

Groups of mice (n=10/group) were intraperitoneally pretreated with 200 μ l saline or drugs. The drugs were given at a 1.0 mg/g 1hr before the compound 48/80 injection (n=10/group). The compound 48/80 solution was intraperitoneally given to mice. Degranulation index (%) was represented as {(normal \times 0) + (light degree \times 50) + (strong degree \times 100)} / total numbers of mast cells. Control indicates normal saline administered group; BJIKT indicates aqueous extract of Bojungikgitang-administered group.

하여 감각시킨 후 4일째 생쥐 1마리당 면양적혈구 108 cell 를 왼쪽 발바닥에 피하주사하여 유발시킨 족부종 반응에 대한 생쥐의 발 두께의 변화를 측정해 본 결과, 대조군은 0.67 \pm 0.06 mm, 보중익기탕 투여군은 0.31 \pm 0.05 mm이었다. 보중익기탕 투여군은 대조군에 비하여 유의한 (P < 0.005) 억제효과가 인정되었다 (Table VI, Fig. 5).

고 찰

免疫과 알레르기(allergy)와 면역은 서로 밀접한 관계를

Table V. Effect of BJIKT on Picryl chloride induced Contact Dermatitis in Mice

| Group | No. of animals | Foot pad swelling(mm) |
|---------|----------------|--------------------------------|
| Control | 10 | 0.15 \pm 0.01 ^{a)} |
| BJIKT | 10 | 0.08 \pm 0.01 ^{***} |

Groups of mice (n=10/group) were orally administrated with saline or drugs for eight days. Ear edema was induced by exposure to 1% PC ethanol and 1% PC olive solutions. Ear thickness was measured by caliper. Control indicates normal saline administered group; BJIKT indicates aqueous extract of Bojungikgitang-administered group.

^{a)}Indicates mean \pm standard error (S. E.); ^{***} indicates statistically different compared with control data (p<0.005).

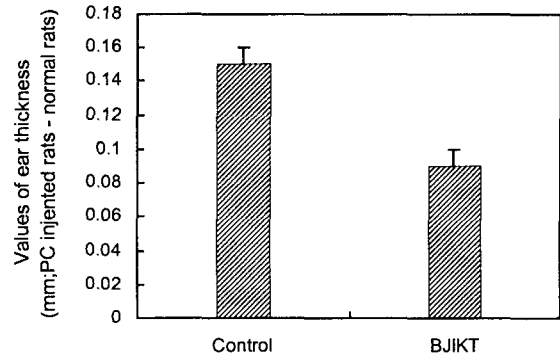


Fig. 4. Effect of BJIKT on Picryl chloride induced Contact Dermatitis in Mice.

Groups of mice (n=10/group) were orally administrated with saline or drugs for eight days. Ear edema was induced by exposure to 1% PC ethanol and 1% PC olive solutions. Ear thickness was measured by caliper. Control indicates normal saline administered group; BJIKT indicates aqueous extract of Bojungikgitang-administered group.

가지고 있다. 免疫이란 外部로부터의 微生物, 同種의 組織이나 體内に 생긴 不必要한 産物 등과 特異하게 反應하여 抗體를 만들며 이것을 排除하여 그 個體의 恒常性を 維持하는 현상을 말하며[25], 알레르기란 1906年 Clemens Freiherr von Pirquet가 最初로 提唱한 概念으로 '生體의 變化된 反應能力'이란 뜻이며 그리스어의 allos(change, 변한다) + ergo(action, 작용)의 合成語로서, 生體의 免疫機轉에 의한 抗原抗體 반응에 있어 人體에 有害한 反應을 惹起시키는 生物學的 현상으로 近來에는 過敏反應이라는 用語와 混用되어 쓰이고 있다[14,18,20,26].

알레르기 반응은 Gell과 Coombus가 4가지로 분류하였고 Roitt가 V형을 추가하였다. I형, II형 및 III형은 體液

Table VI. Effect of BJIKT on Delayed Type Hypersensitivity Response to SRBC in Mice

| Group | No. of animals | Foot pad swelling(mm) |
|---------|----------------|--------------------------------|
| Control | 10 | 0.67 \pm 0.06 ^{a)} |
| BJIKT | 10 | 0.31 \pm 0.05 ^{***} |

Groups of mice (n=10/group) were orally administrated with saline or drugs for six days. Foot edema was induced by injection to 2 \times 10⁵ sheep blood red cells (SRBC) and 10⁸ sheep blood red cells. Foot edema was measured by caliper. Control indicates normal saline administered group; BJIKT indicates aqueous extract of Bojungikgitang-administered group;

^{a)}Indicates mean \pm standard error (S. E.); ^{***} indicates statistically different compared with control data (p<0.005).

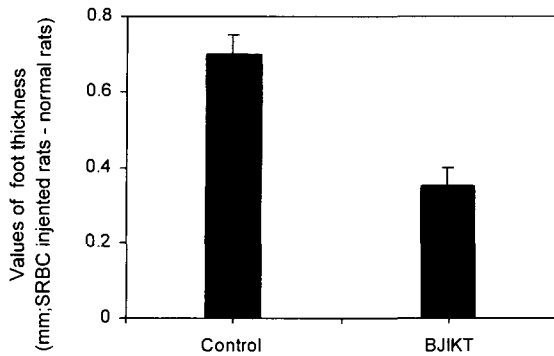


Fig. 5. Effect of BJIKT on Delayed Type Hypersensitivity Response to SRBC in Mice.

Groups of mice (n=10/group) were orally administrated with saline or drugs for six days. Foot edema was induced by injection to 2×10^5 sheep blood red cells (SRBC) and 10^8 sheep blood red cells. Foot edema was measured by caliper. Control indicates normal saline administered group; BJIKT indicates aqueous extract of Bojungikgitang-administered group.

性 항체에 의한 것으로抗原 노출 후 발현하는 반응이 비교적 빠르기 때문에 30분 이내에 시작되고 1~2시간 후에 소실되는 즉시형 allergy 반응이라고 부르고, IV형은細胞性 항체로 T림파구를 중심으로 일어나는 반응이며 반응이 일어날 때까지 8~48시간을 요하고 지속시간도 수일에서 수주일에 걸쳐 지속되므로 지연형 allergy 반응이라고 부른다[5,15,25].

韓醫學에서는人體의生命活動 현상을氣와血의兩面으로 나누어觀察하는데,氣는人體의代謝過程에서生産된 에너지를指稱하는 것으로多様な變化作用을 갖는바, '氣가去하면虛하다[43]', '邪氣가所滲하면其氣가必虛라[39]', '氣는爲禦하고禦는於外라[8] 한 것 등은氣가邪氣에 대해抵抗하는防禦作用이 있음을 보여준 것이며[27]邪氣의侵入으로 인한正氣의相爭은免疫反應의概念과도相通한다[16].

《素問 刺法論》[39]에서도“正氣在內 邪不可干”이라하여正氣가各種臟腑, 組織, 器官의 기능활동에 있어서 외부 환경에 대한 적응력과病因에 대한 저항력을 지칭하는 것으로免疫機能에 대한 개념을 내포하고 있다고 볼 수 있고 정기의 저항력 약화와邪氣의 침해로 인한인체생리 기능의失調가 allergy 반응을 유발한다고 할 수 있다[45].

補中益氣湯은 A.D.1232年 元代의李[9]의東垣十種醫書

에 처음으로收錄된處方으로飲食失節이나寒溫不適으로脾胃가傷한 경우와喜怒憂恐과勞役過度로元氣가耗損되어陰火가相沖되므로서氣高而喘 身熱而煩 脈洪大 頭痛或渴不止 皮膚不任風寒而生熱等證에使用되었고[44], 그후 많은醫書 등에收錄되어 있다[8,19,21,22,29].

補中益氣湯의構成藥物은甘溫益氣하는黃芪, 人蔘과白朮, 陳皮, 當歸, 甘草를加하여健脾理氣, 養血和中하며, 升麻, 柴胡를加하여升提陽氣作用으로升提藥과補氣藥이 같이 있는 것이本方의特徵으로서各藥物의主治症에對한記錄은 다음과 같다. 黃芪는益衛固表壯脾胃, 瀉陰火, 排膿止痛, 自汗, 盜汗, 一切氣衰血虛之症을治하고, 人蔘은大補元氣, 生津液, 補五臟, 安精神, 安魂魄, 明目開心益智, 虛勞內傷, 發熱盜汗症을治하고, 白朮은補脾和中, 除濕益氣, 進食消穀, 定痛安胎, 眩暈, 風寒濕痺에效가 있으며, 甘草는和中緩急解毒, 調和諸藥, 堅筋骨, 長肌肉, 脾胃虛弱과咽喉腫痛에效가 있고, 當歸는補血和血, 調經止痛, 血虛頭痛, 眩暈, 虛弱發熱, 心腹諸痛을治하며, 陳皮는理氣和中, 導滯消痰, 除寒發表, 利水穀, 胸腹脹滿에效가 있고, 升麻는升揚發表, 解百藥毒, 中氣下陷, 久泄, 脫肛, 時氣疫癘에效가 있고, 柴胡는和解表裏, 退熱, 升揚疎肝, 解鬱調經, 明目益精, 頭眩嘔吐, 下痢脫肛에效가 있다고記錄되어 있다[28,37,38,42].

以上으로個別藥物을 살펴본 바에 의하면本方中の黃芪는補肺固表, 補氣하므로君으로하고, 人蔘, 白朮, 甘草는甘溫하여益氣, 補脾, 和中瀉火하므로臣으로삼고, 當歸는佐藥으로和血養陰하며, 升麻는陽明의清氣를升하고柴胡는少陽의清氣를升하여陰濁自降하고, 陳皮는氣機를條理하니, 本方은補氣, 補血, 理氣 升學의作用으로 이루어져 있는處方으로 볼 수 있다[36].

補中益氣湯의效能에 관한 연구로徐[35]는운동선수에補中益氣湯을투여한바호흡순환기능을증강시키는효능이있음을보고하였고, 실험적 연구로는鄭 등[13]은항알레르기작용을, 韓 등[7]은면역조절작용이있는것으로보고하였다.

이에저자는補中益氣湯이「脾胃之氣既傷而元氣不能充而諸病之所由也」[9]의理論에의해飲食物을통해氣를生成 益氣시키고氣의作用을強化시키는調補脾胃, 升揚益氣의代表的方劑로임상에서多用되고있는데작안하여항알레르기약리작용의특이성을규명하기위하여대표적

인 즉시형과 지연형의 알레르기 반응시험법을 이용하여 그 억제작용을 실험적으로 관찰한 후 다음과 같은 결론을 얻었다.

補中益氣湯 추출물을 검체로 하여 compound 48/80 유탈 아나필락시 및 비만세포 탈과립에 미치는 영향을 검토한 결과 다음과 같았다. 즉시형 알레르기 중에서 특히 제 I 형 알레르기는 임상에서 주요 부분을 차지하고 있다. I 형 알레르기는 3단계로 구분하여 설명할 수 있다. 제 1단계는 IgE 항체의 생성과 감각의 단계이다. 인체에 들어온 외인성 항원이나 생체에서 유래한 내인성 항원은 macrophage에 의해 처리되어 T 림프구와 B 림프구를 자극한다. 이때 B 림프구는 helper T림프구의 보조를 받아 형질세포로 분화되어 IgE 항체를 생성, 분비하며 생성된 IgE 항체는 비만세포나 호염기구의 세포막 표면에 있는 Fc ϵ 수용체에 결합하여 감각이 성립된다[12]. 제 2단계는 탈과립단계이다. 즉 다시 침입한 동일한 항원이 비만세포나 호염기구에 결합되어 있는 IgE 항체 사이에서 가교(cross-linking)를 형성하면 세포막이 활성화되고 일련의 효소반응을 거친 다음 짧은 시간내에 탈과립이 되어 화학적 전달물질의 유리가 일어난다[34]. 유리되는 중요한 물질로서는 미리 만들어져 저장되어 있다가 유리되는 histamine 및 eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis (ECF-A) 등과 새로이 합성되어 유리되는 slow reacting substance of anaphylaxis(SRS-A) 및 prostaglandins 등이 있다[10,33].

제 3단계에서는 화학적 전달물질에 의한 모세혈관의 투과성 항진, 평활근 수축 및 분비항진 등으로 인해 조직장애가 일어난다. 알레르기성 질환으로는 기관지 천식, 고초열, 담마진, 알레르기성 비염, 아토피성 피부염, 알레르기성 결막염 및 알레르기성 위장염 등이 있다. 특히 비만세포는 아나필락시와 알레르기 반응중에 일어나는 다양한 생리적 변화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으며 Ishizaka[11] 등은 비만세포로부터 히스타민의 유리가 제 I 형 알레르기의 병리적인 진행과정에 있어서의 필수적인 단계임을 밝혔다. 비만세포의 탈과립반응에 의해 분비되는 화학적 매개물질인 히스타민은 혈관에 대한 투과성 항진과 확장작용, 점막표면에 대한 선세포의 분비항진 작용, 기관지 평활근에 대한 수축작용 등을 일으켜 즉시형 과민반응을 주도한다[32]. 가장 강력한 히스타민 유리 촉진제인 compound 48/80은 N-methyl-p-methoxyphenylethylamine

과 formaldehyde의 축합에 의해 합성된 고분자물질의 복합체로서 비만세포 탈과립물질로 알려져 있다[2]. 고농도의 compound 48/80은 비만세포로부터 약 90%의 히스타민을 유리시키는 것으로 알려져 있으며 적당량의 compound 48/80은 아나필락시 반응의 기전을 연구하기 위해 히스타민 유리촉진제로 가장 널리 사용되고 있다[17]. 비만세포의 탈과립을 유도하는 비만세포의 활성화는 비만세포의 표면에 있는 IgE 수용체에 항원의 결합에 의해서도 일어나며 이때 항 IgE항체가 I 형 과민반응의 대표적인 실험모델인 수동 피부 아나필락시(Passive cutaneous anaphylaxis, PCA)반응을 유도한다[31].

즉시형 과민반응에 대한 補中益氣湯 추출물의 효과를 검토하기 위하여 compound 48/80을 사용하여 전신성 아나필락시를 유도하였다. 치사율은 Compound 48/80(8 μ g/g, 체중)을 생쥐에게 주사한 후 1시간 동안 관찰하여 결정하였다. 우선 Compound 48/80에 의해 유발되는 아나필락시스 반응을 농도별, 시간별로 관찰한 결과, 농도별, 시간별의 모든 실험에서 Compound 48/80을 투여하기 1시간 전에 생리식염수 200 μ l를 투여한 대조군은 0%의 생존율을 나타내었다 그러나 Compound 48/80을 투여하기 1시간 전에 각각 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 1(mg/g)의 농도로 補中益氣湯을 복강내에 투여한 후 생존율을 관찰한 결과 20%, 10%, 30%, 10%, 40%, 70%로 농도가 증가함에 따라 비순차적이지만 생존률도 증가하는 것으로 나타났다(Table II, Fig. 1). 한편 Compound 48/80을 투여하고 5분 후, 10분 후에 補中益氣湯(1mg/g, 체중)을 투여한 시간의존적 실험에서는 각각 10%, 0%의 생존율을 나타내어 생존률에 다소 변화가 있었다(Table III, Fig. 2).

비만세포는 외적인 자극에 염증 매개 물질을 분비하는 특이하게 분화된 분비세포이다. 비만세포에서 염증매개물질의 분비는 세포내 칼슘농도의 증가와 매우 밀접하게 관련되어 있다. Compound 48/80에 의한 histamine의 탈과립과정에는 세포외 칼슘의 유입과 연관성이 있으며 세포내 칼슘의 증가뿐만 아니라, 여러 가지 이차전령물질을 생성하는 phospholipase를 통해서 작용한다고 알려져 있으며 비만세포에서 histamine의 강력한 유리제인 Compound 48/80은 주로 phospholipase C를 통해 작용하는 것으로 알려져 있다[6]. 이러한 Compound 48/80에 의해 유발된 비만세포의 탈과립을 측정은 補中益氣湯 투여 한 시간 후

에, compound 48/80을 생쥐의 복강에 주사하고, 장간막을 채취하여 0.25% toluidine blue로 염색하여 조사하였다. 그 결과, 대조군은 $75.7 \pm 3.22\%$, 補中益氣湯투여군은 $35.0 \pm 6.60\%$ 으로 나타났다. 補中益氣湯투여군은 대조군에 비하여 유의한($P < 0.005$) 감소효과가 인정되었다 (Table IV, Fig. 3).

Compound 48/80에 의한 아나필락시스 반응은 비만세포로부터 히스타민, 부라디키닌 및 세로토닌과 같은 혈관작용성 물질의 유리에 의한 것이다[4]. 이 결과는 補中益氣湯이 비만세포에 작용하여 이와 같은 물질의 유리를 억제함을 의미한다. 따라서 補中益氣湯이 즉시형 알레르기 반응에 있어 유의한 효과가 있음을 나타내는 것이다.

지연형 과민반응의 측정은 세포성 면역반응을 평가하는데 예민하고 대표적인 방법으로 항원감작기나 반응유도기에 있어서 T세포의존성 현상이며, T세포는 자신이 직접 과민반응을 일으키는 것이 아니고 감작된 T세포가 동종의 항원에 다시 노출되면 임파구의 芽球化(blast-formation)가 일어나 세포가 비대해지며 핵산과 단백질의 합성이 증대되고 분열을 시작하게 되며 이와 동시에 여러 가지 활성물질을 방출하는데 그 중 가용성 작용물질인 lymphokinase는 대식세포 및 다형핵백혈구를 유인하여 이들 세포로 하여금 염증반응 및 조직세포와 같은 지연형 과민반응을 일으키는 바 Picryl chloride에 의한 접촉성 피부염증 반응에 미치는 효과를 관찰하기 위해 생쥐 1마리당 1% Picryl chloride (PC) ethanol용액 $20\mu\text{l}$ 을 오른쪽 귀에 도포하고 7일 후에 1% Picryl chloride(PC) olive용액 $20\mu\text{l}$ 을 왼쪽 귀에 도포하여 유발시킨 접촉성 피부염증 반응에 대한 생쥐의 귀 두께의 변화를 측정해 본 결과, 대조군은 $0.15 \pm 0.01\text{mm}$, 補中益氣湯 투여군은 $0.08 \pm 0.01\text{mm}$ 이었다. 補中益氣湯 투여군은 대조군에 비하여 유의한 ($P < 0.005$) 억제효과가 인정되었다 (Table V, Fig. 4).

면양적혈구에 의한 지연형 즉부종 반응에 미치는 효과를 시험하기 위해 생쥐 1마리당 면양적혈구 2×10^5 cell를 미정맥에 주사하여 감작시킨 후, 4일째 생쥐 1마리당 면양적혈구 108 cell를 왼쪽 발바닥에 피하주사하여 유발시킨 즉부종 반응에 대한 생쥐의 발 두께의 변화를 측정해 본 결과, 대조군은 $0.67 \pm 0.06\text{mm}$, 補中益氣湯 투여군은 $0.31 \pm 0.05\text{mm}$ 이었다. 補中益氣湯 투여군은 대조군에 비하여 유의한 ($P < 0.005$) 억제효과가 인정되었다 (Table VI, Fig. 5). 지연형 알레르기의 효과를 측정하는 이상의 두 실험에서

補中益氣湯이 임상적으로 지연형 알레르기 질환에 있어 유의한 효과가 있음을 나타내는 것이다.

요 약

보중익기탕이 즉시형 및 지연형 알레르기에 대한 면역 반응에 미치는 영향을 알아보기 위하여 알레르기에 대한 실험을 즉시형과 지연형으로 구분하여 시행하여 다음과 같은 결론을 얻었다. Compound 48/80 유발 아나필락시스 반응에 미치는 영향은 농도별 실험에서 보중익기탕 투여군은 생존율이 비순차적이었으나 생존율이 증가하였다. 또한 시간의존적 실험에서 보중익기탕 투여군은 다소의 생존율 변화를 보였으며, Compound 48/80 유발 비만세포 탈 과립율의 측정을 통하여 대조군에 비해 보중익기탕 투여군은 현저하게 유의한 ($p < 0.005$) 감소효과가 인정되었다. Picryl chloride에 의한 접촉성 피부염증 반응에 미치는 효과에 관한 실험과 면양적혈구에 의한 지연형 즉부종 반응에 미치는 효과에 관한 실험에서 대조군에 비하여 보중익기탕 투여군은 유의한 억제효과가 인정되었다. 이러한 실험결과에서 보중익기탕이 즉시형 및 지연형 알레르기반응에 있어 모두 효과를 발휘하는 것으로 나타났으며 보중익기탕의 항알레르기 효과를 질병의 치료에 응용할 수 있을 것으로 생각된다. 또한 향후 지속적인 실험과 연구를 통해 임상적 치료와 활용에 발전이 있을 것이라 사료된다.

참 고 문 헌

1. Amir S, Englis AM. 1991. An inhibitor of nitric oxide production. N6-nitro-L-arginine-methyl ester, improves survival in anaphylactic shock. *Eur J Pharmacol.* **203**, 125.
2. Aridor M, Traub LM, Saqi ER. 1990. Exocytosis in mast cells by basic secretagogues. Evidence for direct activation of GIP-binding proteins. *J Cell Biol* **111**, 909.
3. Asherson GL, Ptak W. 1968. Contact and delayed hypersensitivity in the mouse. I. Active sensitization and passive transfer. *Immunology* **15**, 405.
4. Ashida Y, Saiji T, Kuriki H, Maki Y. 1980. Interaction of the antiallergic agent AA-344 with biogenic amines and prostaglandins in production of

- cAMP in rat mast cells. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* **62**, 415.
5. College of Medicine, Seoul National University. 1993. *Immunology*, pp. 1-3, 14, 165-88, Department of Publication Seoul National University, Seoul.
 6. Goth A. 1978. On the general problem of the release of histamine. in Rochae Silva M, ed Histamine II and anti-histamine. Berlin:Springer-Verlag, 57.
 7. Han SeongKiu, Choi SungHun, An KuiSeok. 1995. The experimental research about anti-cancer and immunity control operation of Bojungyikgitang, Sujeomsan and Bojungyikgitang plus Sujeomsan, *The thesis collection of Kyunghee University* **20**, 441-61. **18(1)**, 15-30.
 8. Hur Jun. 1980. Dongeui-BoGam, pp. 86, 434. NamSanDang, Seoul.
 9. I Go. 1983. DongWonSibJongEuiSeo, pp. 35-7, 86-7, DaeSung publishing company, Seoul.
 10. Ishizaka T. 1982. Biochemical analysis of triggering signals induced by bridging of IgE receptors. *Fed. Proc.* **14**, 17-21.
 11. Ishizaka T, Chang TH, Taggart M, Ishizaka K. 1977. Histamine release from rat mast cells by antibodies against rat basophilic leukemia cell membrane. *J. Immunol.* **119**, 1589.
 12. Ishizaka T, Soto CS, Ishizaka K.. 1973. Mechanical of passive sensitization-III. Number of IgE molecules and their receptor sites on human basophil granulocytes. *J. Immunol.* **111**, 500-11.
 13. Jeong DongUk, ChaeByeongYun. 1991. The effect of BojungYikGiTang and extra addition of it that affect anti-allergy and antibiosis, *The thesis collection of Kyunghee University* **20**, 441-61.
 14. Jeong KyuMan. 1990. Allergy and Oriental Medicine, pp. 15-26, 59-61, 89, 97, 101, Jeilro, Seoul.
 15. Jeong SungGi. 1990. Herbal treatment of Allergy Disease. *Korean Journal Of Orinetal Medicine* **11(2)**, 11-5.
 16. Jin KukJeong. 1984. Research<The theory of JungGyeong>, *The chinese immunology study* **2**, 5-8.
 17. Kanemoto T, Kasugai T, Yamatodani A, Ushio H, Mochizuki K, Kitamura Y, etal. 1993. Supernormal histamine release and normal cytotoxic activity of beige rat mast cells with giant granules. *Int Arch Allergy Immunol.* **100**, 99.
 18. Kang ByeongSu. 1988. Oriental Medicine Clinic Allergy, pp. 22, 64-9, 133-6, SungBoSa, Seoul.
 19. Kang MyeongKil. 1971. JeJungSinPyn, p. 42, HaengLim publishing company, Seoul.
 20. Kang SukYoung. 1987. Diagnosis, pp. 129-31, IlJoGak, Seoul.
 21. Kim GwangHo, etal. 1981. The morden prescription study, pp. 53-3, The oriental medicine research laboratory, Seoul.
 22. Kim YoungHun. 1984. ChungKangEuiKam, pp. 174-6, SungBoSa, Seoul.
 23. Kim WanHui, Choi DalYoung. 1985. JanBuByeon JungNonChi, pp. 51, 201, SungBoSa, Seoul.
 24. Kong JungHyun. 1987. ManByeongHoiChun, p 120, 126-7, YinMinUiSaeng publishing company, Peking.
 25. KukJiHoGil. 1990. The latest immunology, pp. 21, 33-5, 367-88, 507-11, JipMunDang, Seoul.
 26. Lee GiYoung. 1992. Treatment of Allergy Disease, pp. 3, HanKook medical publishing company, Seoul.
 27. Lee JaeHee. 1986. The effect of Bojungyikgitang that affects malfunction of mouse, The master's thesis of Kyunghee graduate school.
 28. Lee SiJin. 1982. BenCaoGangMu, pp. 400-9, 426-7, 456-7, 691-710, YinMinUiSaeng publishing company, Peking.
 29. MangHwaSub. 1983. BangYakJiChim, p. 46, 87, 108, 336, 423, 633, 679. NamSanDang, Seoul.
 30. Nu Young. 1996. Medical division, p. 598, 601-9, China-chinese medicine publishing company, Peiking.
 31. Ovary Z. 1958. Passive cutaneous anaphylaxis in the mouse. *J. Immunol.* **81**, 355.
 32. Petersen LJ, Mosbech H, Skov P. 1996. Allergen induced histamine release in intact human skin in vivo assessed by skin microdialysis technique. Characterization of factors in fluencing histamine releasability. *J Allergy Clin. Immunol.* **97**, 672.
 33. Samuelsson B. 1983. Leukotrienes-Mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* **220**, 568-75.
 34. Segal DM, Taurog JD, Metzger H.. 1977. Dimeric IgE serves as a unit signal for mast cell degranulation. *Proc. Natl. Sci.* **74**, 2993-7.
 35. Seo JangWon. 1991. The effect of Bojungyikgitang that affects muscular strength and respiration, The master's thesis of Kyunghee graduate school.
 36. Sin JaeYong. 1988. The explanation of BangYakHapPyn, pp. 33-35, SungBoSa, Seoul.
 37. Sin MinKoi. 1988. The clinical phytology, pp. 166-7, 169-70, 172-3, 175-7, 221-3, 380-1, 524-5, 538-41, YoungLim publishing company, Seoul.

38. Unknown writer. SinNongBonChoKyeong, vol.1, pp. 1-8, vol.2, p.11, vol.3, p.4, SeoSeong publishing company, Taipei.
39. Wang Gi. 1983. HuangDiNeijing, pp.42-8, 145-9, 163-6, 409-19, SungBoSa, Seoul.
40. Yang Jill. 1977. The prescription study of Chinese medicine, p. 229, MunGuang publishing company, DaeBook.
41. Yi SangYin. 1978. The clinical use of oriental medicine, pp.52, 63-6, 225-7, 308-13, 316-27, 357-60, SungBoSa, Seoul.
42. Yi SangYin, Kang SunSu. 1979. The prescription study, pp. 38-40, HyeongSeol publishing company, Seoul.
43. Yoon GilYoung. 1983. A study for oriental medicine method, pp. 25-6, 49-50, 55, SungBoSa, Seoul
44. Yoon GilYoung. 1987. The clinical prescription study of oriental medicine, pp. 303-8, MyeongBo publishing company, Seoul
45. Yu JeongJe, Woo HwanMun. 1983. Chinese Immunology, pp. 9-11, JungKyeong publishing company, Sacheonseong.

(Received November 28, 2002; Accepted February 18, 2003)