

補中益氣湯加味方に 의한 肥滿 細胞 媒介性 即刻型 알레르기 反應의 抑制

최정운, 김진만, 이승언, 신조영, 이시형*

원광대학교 한의과대학 폐계내과학교실, 원광대학교 한의학 전문대학원*

Inhibition of mast cell-mediated immediate-type allergic reactions by Bojungikgitanggamibang

Jeong-On Choi, Jin-man Kim, Seung-Eon Lee, Jo-Young Shin, Si-Hyeong Lee*

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Wonkwang University,
Professional Graduate School of Oriental Medicine, Wonkwang University

Objective : Mast cells are a potent source of mediators that regulate inflammatory response in allergies and asthma. The author studied the effect of Bojungikgitanggamibang(BITB) on mast cell-mediated anaphylactic reaction.

Method : When BITB was given as pre-treatment at concentrations ranging from 0.01 to 1 mg/ml, the histamine release from rat peritoneal mast cells induced by compound 48/80 was reduced in a dose-dependent manner.

Result : BITB dose-dependently inhibited compound 48/80-induced systemic anaphylactic shock. BITB also inhibited passive cutaneous anaphylaxis activated by anti-dinitrophenyl IgE. In addition, BITB inhibited phorbol 12-myristate 13-acetate and A23187-induced interleukin-6 secretion from human mast cell line HMC-1 cells.

Conclusion : These results indicate that BITB may be actively anti-allergic.

Key Words: Bojungikgitanggamibang, anti-allergic activity, systemic anaphylactic shock

1. 緒 論

알레르기란 1906년에 Clemens Von Pirquet이 처음으로 도입한 용어로서 생체에 항원이 한번 침입하고 나서 그 후 재침입하는 항원에 대하여 인체가 이상반응을

일으키는 것을 말하며, 최근 우리나라에서 알레르기 질환이 증가추세에 있으며 특히 소아 환자수가 급증하고 있는 상황이다.

韓醫學에서 알레르기라는 概念은 巢²의 <巢氏諸病源候論>과 戴³의 <證治要訣>에 漆이나 鷄肉, 獐魚 등의 음식물에 의해 體質에 따라 過敏反應을 일으킨다고 말한 것이 알레르기와 연관성이 있다고 볼 수 있다.

補中益氣湯에 관한 실험적 연구를 살펴보면 알레르기 질환에 대하여 실험한 경우를 찾아보기 힘들고 그 외의 알레르기에 관한 다수의 실험 연구가 있었음에도 補中益氣湯에 관한 연구는 없었다. 이에 著者

· 접수 : 2004년 3월 17일 · 채택 : 2004년 3월 29일
· 교신저자 : 이시형, 전북 익산시 신용동 344-2번지 원광대학교 부속 한방병원 6내과
(Tel. 063-850-2106, 017-657-2106 Fax. 063-841-0033, E-mail : beginstar@dreamwiz.com)
· 이 논문은 2003년도 원광대학교 교비지원에 의하여 수행되었음.

는 현재 임상에서 알레르기 질환에 많이 사용하는 補中益氣湯에 川芎, 防風, 荊芥, 蘇葉, 柴胡, 薄荷를 가한 處方을 이 實驗에 사용하였다.

본 연구에서는 compound 48/80로 유도시킨 전신성 아나필락시 쇼크와 랫드 복강 비만세포에서의 히스타민 분비에 있어서 補中益氣湯加味方の 효과를 평가하였다. 그리고 anti-IgE 항체에 의해 유도된 수동 피부 아나필락시스(passive cutaneous anaphylaxis; PCA)를 억제시키는 효과를 관찰하였다. 또한 인간 비만세포 (Human mast cell line HMC-1 cells) 에서 phorbol 12-myristate 13 -acetate (PMA)와 A23187에 의해 유도되는 IL-6의 분비에서 補中益氣湯加味方の 효과를 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 材料

1) 材料 및 試藥

Compound 48/80, anti-DNP IgE, DNP-human serum albumin (HSA), *o*-phthalaldehyde, evans blue, fetal bovine serum, α -minimum essential medium, metrizamide, phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) 및 A23187은 Sigma (St. Louis, MO)에서 구입하였다. Human IL-6 항체는 BD PharMingen (Torreyana Road, San Diego, California, USA)에서 구입하였다.

2) 實驗動物

Wister系 랫드와 ICR계 생쥐 수컷은 대한실험동물센터(음성)에서 구입하였다. 동물실 내의 명암은 12시간으로 자동조절 시켰으며 물과 사료를 자유롭게 섭취하도록 하였다.

3) 藥材

實驗에 사용한 藥材는 Table 1에 나타난 바와 같이 13가지 藥材로 구성된 處方이며 圓光大學校 韓醫科大學 附屬 益山韓方病院에서 구입하였다. 補中益氣湯加味方の 構成藥物과 用量은 <東醫寶鑑>과 <病因論>에 수록된 내용에 준하였으며 증류수로 전탕한 다음 0.45 μ m 필터로 여과해서 4℃에서 보관하면

Table 1. The contents of Bojungkitanggamibang (BITB)

藥名	生藥名	量(g)
黃芪	<i>Radix Astragali</i>	6.0
人蔘	<i>Radix Ginseng</i>	4.0
白朮	<i>Rhizoma Atractylodis Mactrocephalae</i>	4.0
甘草	<i>Radix Glycyrrhizae</i>	4.0
當歸	<i>Racix Angelicae Gligantis</i>	2.0
陳皮	<i>Pericarpium Citri Nobilis</i>	2.0
升麻	<i>Rhizoma Cimicifugae</i>	1.2
柴胡	<i>Radix Bupleuri</i>	2.4
川芎	<i>Rhizoma Cnidii</i>	4.0
防風	<i>Radix Ledebouriae</i>	4.0
荊芥	<i>Herba Schizonepetae</i>	4.0
蘇葉	<i>Folium Perillae</i>	4.0
薄荷	<i>Herba Menthae</i>	4.0
Total amount		45.6 g

서 實驗에 사용하였다.

2. 方法

1) 전신성 아나필락시 쇼크 (systemic anaphylactic shock)

Compound 48/80을 PBS (phosphate-buffered saline)에 녹인 후 4~6 주령의 체중 25~35 g인 ICR계 흰쥐를 사용하여 반복 실험하였다. 먼저 충분히 섭식시킨 후 24시간 경과한 상기 흰쥐를 대상으로 하였다. 補中益氣湯加味方を 농도별로 (0.01, 0.1 및 1 g/kg) 경구 투여한 후 1시간 동안 반응시켰다. 그 후 compound 48/80 (8 mg/kg)을 주사기를 사용하여 복강내(內)로 주입하였다. 사망률은 전신성 아나필락시스 쇼크를 유도시킨 후, 18분 동안 측정하였다.

2) 랫드 복강 비만세포 (rat peritoneal mast cells, RPMCs)의 분리 및 히스타민 분비 실험

랫드의 복강비만세포는 Jippo-Kanemoto 등의 방법에 준하여 분리하였다. 간단하게 설명하면, 흰쥐를 에테르로 마취시킨 후 0.1% gelatin을 함유한 Tyrode buffer B 용액 30 ml를 복강 내로 주입하고 60-90초간 복벽을 가볍게 마사지한 후 복벽중양의 가장자리를 절개한 후 pasteur pipette으로 복강내액을 취하였다. 취한 복강 내액을 1,000 rpm에서 5분간 3회 반복 원심분리하고 상층 부유액을 제거한 다음 Tyrode buffer B로 재부유시켰다. 이 세포부유액중 비만세포

는 22.5 % (w/v) metrizamide를 이용하여 Yurt 등의 방법으로 분리 정제하였다. 즉, Tyrode buffer B 1 ml에 현탁시킨 복강세포($6-9 \times 10^7$)에 22.5 % (w/v) metrizamide (density, 1.120 g/ml)를 중첩시켜 $400 \times g$ 에서 15분 동안 상온에서 원심분리 하였다. 완충액과 metrizamide 접촉면의 세포는 수집하여 버리고, 펠렛의 세포를 Tyrode buffer B 1 ml에 재부유시켰다. 고순도의 복강 비만세포를 얻기 위해 이 과정을 반복하였다.

3) 히스타민 정량

세포배양 상층액 및 혈청 중에 있는 히스타민 정량은 Shore 등의 방법으로 하였다. 간단히 설명하면, 에펜돌프 튜브에 있는 시료 500 μ l를 넣고 0.1N-HCl 450 μ l, 60% 과염소산 용액 50 μ l를 넣고 혼합 후 원심분리 (1,500 rpm, 20 분)하여 그 상층액 800 μ l를 5 N-NaOH 용액 500 μ l, 증류수 3 ml, n-Butanol 10 ml 및 NaCl 1.2 g을 혼합한 시험관에 넣고 진탕 후 원심분리 (2,000 rpm, 10 분)하였다. Butanol 층 8 ml를 50 ml 시험관에 넣고 0.1 N-HCl 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 μ l와 1 % o-phthaldialdehyde 용액 100 μ l를 넣고 수용상 (37 $^{\circ}$ C)에서 3분 동안 반응시킨 다음, 3 N-HCl 용액 200 μ l를 넣고 혼합 후 2분 동안 방치하여 spectrofluorometer ($\lambda_{ex} = 360$ nm, $\lambda_{em} = 440$ nm)로 형광도를 측정하였다.

비만세포로부터 히스타민의 분비 억제율(%)은 다음과 같이 계산했다.

억제율(%) = (약물을 부가하지 않았을 때의 히스타민의 량 - 약물을 부가하였을 때의 히스타민의 량) \times 100 / 약물을 부가하지 않았을 때의 히스타민의 량

4) 수동피부 아나필락시스 (passive cutaneous anaphylaxis)

IgE-의존 피부 반응은 anti-DNP IgE를 피하주사하여 감작시킨 다음 48시간이 경과한 후 DNP-HSA를 꼬리정맥에 투여하였다. DNP-HSA는 PBS로 희석시켰다. 생쥐는 48시간 전에 등의 털을 제거한 후 4곳의 부위에 anti-DNP IgE를 100 ng씩 피하주사하였다.

주사한 부위는 수용성 빨간펜으로 구분지었다. 48시간 후, 생쥐에게 1 mg/ml의 DNP-HSA와 4 % Evans blue를 1:1로 혼합하여 꼬리 정맥에 200 μ l씩 주사하였다. 꼬리 정맥 주사 1시간 전에 補中益氣湯加味方을 경구 투여하였다. 40분 후, 치사시켜 evans blue로 염색된 피부 부위를 절취하고 누출된 색소량을 Katayama 등의 방법으로 정량하였다. 즉 염색된 피부부위를 튜브에 넣고 1 N KOH 0.5 ml를 가하고 37 $^{\circ}$ C에서 12 시간 동안 방치하여 피부조직을 용해시키고 0.6 N 인산과 아세톤 (5:13) 혼합용액 4.5 ml를 가한 다음 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 추출된 색소를 620 nm에서 비색 정량했다.

5) IL-6의 측정

HMC-1 세포의 배양액 내에 분비된 IL-6의 측정은 Scuderi 등이 기술한 방법에 준하여 약간 변형된 ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)로 실시하였다. 즉, anti-Rat IL-6capture 단클론 항체를 96-well plate에 1 μ g/ml로 코팅하고 4 $^{\circ}$ C에서 12시간 방치하였다. 코팅 후 비 특이적 결합부위를 막기 위하여 2 % bovine serum albumin (BSA)를 함유한 PBS로 구성된 blocking buffer를 첨가하여 37 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 방치하였다. 다시 0.05 % tween 20 을 함유한 PBS로 4회 세척 후 재조합 Human IL-6 표준액과 각 검체의 배양 상등액을 각 well 에 100 μ l씩 부가하여 37 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 방치하였다. 다시 0.05 % tween 20 을 함유한 PBS로 4회 세척 후 biotinylated anti-Human IL-6를 1 % BSA를 함유한 PBS를 이용하여 0.05 μ g/ml 농도로 희석한 후 well에 처리하여 37 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 방치하였다. 다시 washing buffer 로 7회 세척한 후 avidin-conjugated enzyme 을 2.5 μ g/ml 농도로 각 well에 처리한 다음 37 $^{\circ}$ C에서 40분 방치한 후 7회 세척하였다. ABTS 기질액을 각 well 에 100 μ l씩 가하여 10분간 발색을 유도한 다음 ELISA reader를 이용하여 405 nm 파장에서 IL-6양을 측정하였다.

6) 통계학적 처리

실험결과는 mean \pm SEM로 표시하였으며 student's t-test를 실시하여 유의성을 검증하였다.

III. 實驗成績

1. 補中益氣湯加味方 compound 48/80으로 유도된 전신성 아나필락시스 쇼크 억제효과

비만세포 매개성 아나필락시스 반응에서 補中益氣湯加味方의 효과를 조사하기 위해 먼저 전신성 아나필락시스를 나타내는 *in vivo* 모델을 사용하였다. 본 연구에서는 순간적 비만세포 탈과립에 의한 치명적인 알레르기 반응 유발제인 compound 48/80을 사용하였다. compound 48/80을 주사한 뒤, 18분 동안 관찰한 후, 사망률을 측정하였다. 대조군으로 생리식염수를 경구 투여한 경우, 각 그룹마다 100% 쇼크사를 일으켰으나, compound 48/80을 주사하기 1시간 전에 0.01-1 g/kg 농도의 補中益氣湯加味方を 투여한 경우 사망률은 감소하였다 (Table 2).

2. 補中益氣湯加味方 compound 48/80에 의해 유도된 비만세포로부터 히스타민 분비 억제 효과

補中益氣湯加味方의 히스타민 분비 억제 효과를 분석하기 위하여 비만세포에 compound 48/80 처리하기 10분전에 補中益氣湯加味方 (0.01-1 mg/ml)을 처리한 결과 Fig. 1에 나타난 바와 같이 복강비만세포로부터 히스타민의 분비가 농도 의존적으로 억제되었다. 특히 補中益氣湯加味方 1 mg/ml에서는 히스타민 분

Table 2. Effects of BITB on compound 48/80-induced systemic anaphylactic shock

BITB concentration (g/kg) ^a	Compound 48/80 (8 mg/kg) ^b	Mortality (%) ^c
None(saline)	+	100.0
0.01	+	50.0
0.1	+	33.3
1	+	33.3
1	-	0.0

^aThe groups of mice were orally pre-treated with 200 μ l of saline or BITB was given at various doses 1 h before the compound 48/80 injection.

^bThe compound 48/80 solution was intra-peritoneally given to the groups of mice.

^cMortality (%) is presented as the No. of dead mice of experimental mice.

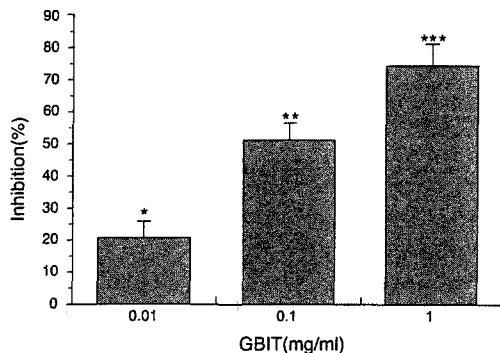


Fig. 1. Effects of BITB on compound 48/80-induced histamine release from RPMCs. RPMCs (2×10^5 cells) were preincubated with various concentrations of BITB at 37 $^{\circ}$ C for 10 min prior to incubation with compound 48/80. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; significantly different from the control value..

비를 74.3%까지 억제하였다. 또한 補中益氣湯加味方は 0.01-1 mg/ml 농도에서 모두 유의성이 있는 결과를 나타냈다.

3. 補中益氣湯加味方의 수동피부 아나필락시스 (passive cutaneous anaphylaxis) 억제 효과

수동적으로 anti-DNP IgE항체 주입 후 해당 항원의 야기에 의한 PCA 반응은 최종적으로 비만세포로부터 histamine과 같은 화학적 매개물질의 방출을 유도하여 혈관벽의 투과성 증가에 따른 감작된 피부에 evans-blue 색소의 누출로 국소의 급성 알레르기 반응을 확인할 수 있다.

Fig. 2에 나타난 바와 같이 補中益氣湯加味方 (0.01-1 g/kg)을 흰쥐에 항원 야기 1시간 전에 경구투여했을 때, PCA 반응은 농도 의존적으로 억제되었다. 특히 補中益氣湯加味方 0.1 g/kg과 1 g/kg 투여군에서는 통계적으로 유의성이 있었다.

4. 補中益氣湯加味方의 HMC-1세포로부터 IL-6의 분비 억제 효과

PMA와 A23187에 의해 자극된 HMC-1세포로부터 IL-6의 분비 조절 효과를 분석하기 위하여 비만세포 자극 30분전에 다양한 농도 (0.01-1 mg/ml)의 補中益氣湯加味方を 처리하였다. 배양액 중 분비된 IL-6

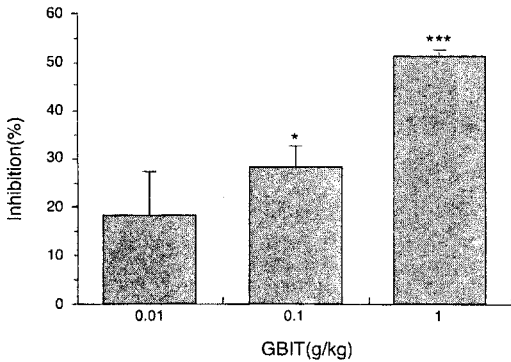


Fig. 2. Effect of BITB on 48 h PCA in mice. BITB was administered orally 1 h prior to the challenge with antigen (DNP-HSA). Each datum represents the mean \pm S.E.M. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$: significantly different from the control value

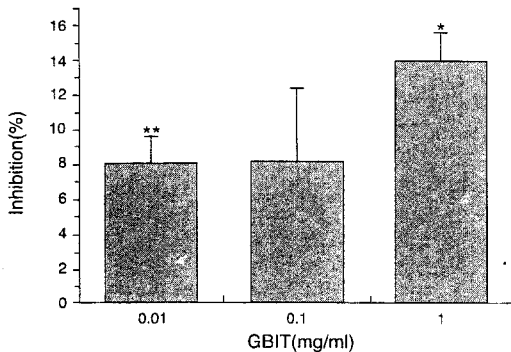


Fig. 3. Effect of BITB on PMA and A23187-stimulated IL-6 secretion from HMC-1 cells. IL-6 levels in supernatant were measured using ELISA method. Each datum represents the mean \pm S.E.M. of 3 independent experiments. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$: significantly different from the control value

단백질을 ELISA 방법으로 측정된 결과 IL-6의 분비가 농도 의존적으로 억제되었다 (Fig. 3).

IV. 考 察

補中益氣湯은 金元四大家 중의 한 사람인 李東垣의 創方으로 東垣十書中 <內外傷辨論> 및 <脾胃論>

에 처음 수록된 處方¹¹으로 勞役太甚이나 飲食失節로 인한 中氣不足 혹은 中氣下陷의 病理狀態로 유발되는 諸症狀에 활용되도록 立方되었다. 이 후 여러 醫家들이 李東垣의 立方 취지에 따라 각종 慢性, 虛弱性 疾患에 사용하여 왔고^{4,5} 요즘은 알러지성 비염에 자주 사용하고^{3,12} 있다.

<東醫寶鑑>⁴의 內傷門에 補中益氣湯에 季節別로 藥劑들을 加味하여 사용하는 부분이 있는데 이 實驗에서는 病因論과 芝山形象醫案¹²에서 임상적으로 알레르기 질환 치료에 많이 사용하는 川芎, 防風, 荊芥, 蘇葉, 柴胡, 薄荷를 加한 봄에 쓰는 處方을 선택하였다.

알레르기란 1906년에 Clemens Von Pirquet이 처음 도입한 용어로서 '이물질 항원(알레르겐)에 대한 면역매개성 반응으로 인해 조직염증과 기관 장애를 일으키는 질병으로 정의되는데 이 질병은 국소성 또는 전신성 질환으로 알레르겐이 환경에서 유래되는 이물질이기 때문에 피부와 호흡기에 가장 빈번하게 알레르기가 나타난다.

알레르기는 Coombs와 Gell에 의해 발생기전에 따라 제1형: IgE 매개성 과민반응, 제2형: 항원-항체 매개성 과민반응, 제3형: 항원-항체 복합체 매개성 과민반응, 제4형: T세포 매개성 과민반응으로 분류한다. 그 중 제 1형 알레르기 반응은 항원 항체반응이 10-20분 사이에 일어나므로 즉각형 또는 아나필락시스형 알레르기로 부르며, 일반적으로 볼리우는 알레르기 반응의 대부분을 차지하는데 피부, 기관지점막, 비점막 등에 분포되어 있는 비만세포 표면의 IgE와 항원이 반응하여 비만세포의 탈과립 현상을 유발시켜 몇 분 내에 비만세포에서 혈관활성 및 염증반응 매개물질이 분비되어 평활근 수축, 점액분비, 점액부종, 혈관과민성 항진, 혈관확장을 일으켜 알레르기 질환을 발생하게 하는 주요 원인이 된다. 주요 표적기관은 폐, 피부, 위장관이고 주된 알레르기 질환은 아토피성 피부염, 고초열, 기관지 천식, 알레르기성 비염 등이 있다¹³.

일반적으로 두드러기, 알레르기성 비염, 천식과 관련된 즉각형 과민반응은 비만세포로부터 분비되는 여러 인자들에 의해 유도된다⁴. 히스타민은 비만세포

의 탈과립에 의해 분비되는 물질 중에서 가장 잘 알려져 있고, 즉각형 과민반응과 관련된 중요한 인자들 중의 하나이다^{15,16}. Compound 48/80은 혈압저하인자를 연구하는 과정에서 발견 되었는데, 그 효과는 히스타민의 분비에 있음이 밝혀졌다¹⁷.

비만세포의 분비반응은 비만세포 표면의 IgE 수용체와 대응하는 항원의 결합에 의해 야기된다^{18,20}. Anti-IgE 항체는 비만세포를 매개로 하는 알레르기 반응에 대한 전형적인 모델인 수동 피부 아나필락시스를 유도하는데 이용되며, 랫드의 피부는 수동 피부 아나필락시스를 연구하는데 가장 적합하다²¹.

활성화된 비만세포는 히스타민 뿐만 아니라 중앙괴사인자-알파(TNF- α), 인터루킨(IL)-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-13 같은 다양한 여러 염증인자와 전염증, 주화성 사이토카인들을 생성한다^{22,25}. 비만세포에서 이런 사이토카인들의 분비 조절은 알레르기 질환을 치료할 수 있는 원인적 방법이 될 수 있다. 최근 IL-6의 히스타민 생성 증강효과²⁶가 확인됐으며, Kikuchi 등은 인간 말초혈액에서 얻은 비만세포에서도 같은 양상을 보고하였다²⁷.

補中益氣湯에 관한 실험적 연구를 살펴보면 알레르기 질환에 대하여 실험한 경우를 찾아보기 힘들고 이 외의 알레르기 반응에 관한 수많은 실험적 연구가 있었으나 補中益氣湯에 관한 연구는 없었다. 이에 著者は 補中益氣湯加味方이 면역학적으로 특이적 혹은 비특이적 기전에 의해 비만세포의 활성화에 의한 급성 알레르기 반응을 효과적으로 조절하는 유의한 실험결과를 얻어 이를 보고하는 바이다. 비만세포의 직접적 탈과립제로 잘 알려진 compound 48/80은 신호전달경로를 활성화시키고 히스타민 분비를 유도한다. compound 48/80과 polybasic compound가 G단백질을 활성화^{28,29}시키며, compound 48/80의 처리는 비만세포의 수를 감소시킨다³⁰. 본 연구에서 著者は 補中益氣湯加味方이 compound 48/80의 복강 주사에 의한 전신성 아나필락시 쇼크를 억제하는 것을 관찰했다. 이런 결과는 補中益氣湯加味方을 비만 세포를 매개로 하는 즉각형 알레르기 반응 억제제로 활용할 수 있음을 의미하고 있다. 최근에 Chadi et al.은

compound 48/80은 GTP 결합 단백질을 경유하여 비만세포 포스포리파아제 D를 활성화시킨다고 보고하였는데³¹ 그들은 재조합 G 사슬이 compound 48/80에 의해 현저하게 포스포리파아제 D의 활성을 상승시킨다고 하였다. 비만세포에서 compound 48/80에 의한 히스타민 분비조절 연구는 비특이적 알레르기 반응을 이해할 수 있는 좋은 실험적 모델³²로 본 실험에서는 補中益氣湯加味方의 비만세포를 매개로 하는 즉각형 알레르기 반응을 억제 효과를 확인했다. compound 48/80은 비만세포의 막을 파괴하여 지질막의 투과성을 증가시켜 비만세포로부터 히스타민 등 매개물질의 방출을 유도한다³³. 본 연구의 결과는 compound 48/80에 의해 불안정해진 지질막이 補中益氣湯加味方에 의해 보호되는 기전인 것을 또한 고려할 수 있다. 補中益氣湯加味方을 먹인 흰쥐는 IgE를 매개로 하는 국소적인 알레르기 반응으로부터 보호된다. anti-IgE에 대한 보호 기전이 현재는 분명하지는 않으나, 補中益氣湯加味方이 탈과립을 차단함으로써 즉각형 알레르기 반응의 시작 단계를 억제할 것이라고 예상할 수 있을 것이다.

HMC-1 세포는 사이토카인 활성 경로를 연구하는데 유용한 인간 비만세포이다³⁴. 補中益氣湯加味方이 HMC-1 세포에서 PMA와 A23187로 자극시킨 IL-6의 분비를 억제하는 결과는 비만세포의 세포활성물질 생성조절에 補中益氣湯加味方이 영향을 미친다는 사실을 보여주는 것이다. 그러나 염증반응 때 매우 중요한 역할을 담당하는 IL-6의 중요성은 앞으로 더 연구되어야 할 부분이다.

V. 結 論

본 研究에서 著者は 補中益氣湯加味方의 비만세포 매개성 즉각형 알레르기 반응에 미치는 효과를 연구한 결과 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 補中益氣湯加味方은 compound 48/80 유도성 전신성 알레르기 반응을 억제시켰다.
2. 補中益氣湯加味方 (0.01-1 mg/ml)은 복강 비만세포로부터 히스타민의 분비를 농도 의존적으로

억제시켰다. 특히 補中益氣湯加味方 1 mg/ml에서는 히스타민 분비를 74.3 %까지 억제하였다. 또한 補中益氣湯加味方は 0.01-1 mg/ml 농도에서 모두 유의성이 있는 결과를 나타냈다.

3. 補中益氣湯加味方 (0.01-1 g/kg)은 국소알레르기 반응인 PCA 반응을 농도 의존적으로 억제시켰다. 특히 補中益氣湯加味方 0.1 g/kg과 1 g/kg 투여군에서는 통계적으로 유의성이 있었다.
4. 補中益氣湯加味方は PMA와 A23187에 의해 자극된 HMC-1세포로부터 IL-6의 분비를 농도 의존적으로 억제시켰다.

이런 결과는 補中益氣湯加味方이 과민한 면역반응을 근본적으로 조절할 수 있는 효능을 나타내는 것을 의미한다.

參考文獻

1. 全國韓醫科大學 肺系內科學教室. 東醫肺系內科學. 서울 : 한 문화사 ; 2002, p.481.
2. 巢元方. 諸病源候論. 臺中 : 昭人出版社 ; 1974, p. 18-20.
3. 戴思恭. 證治要訣. 傳方, 中醫免疫思想急成就, 中醫雜誌. 1984 ; (25)11 : p.56.
4. 許俊. 東醫寶鑑. 서울 : 南山堂 ; 2000, p. 644-6.
5. 김구영. 病因論. 서울 : 도서출판 善 ; 2001, p.181, 255, 325.
6. Jippo-Kanemoto, T., Kasugai, T., Yamatodani, A., Ushio, H., Mochizuki, T., Tohya, K., Kimura, M., Nishimura, M., Kitamura, Y.. Supernormal histamine release and normal cytotoxic activity of beige (Chediak-Higashi syndrome) rat mast cells with giant granules. International Archives of Allergy and Immunology. 1993 ; 100 : 99-106.
7. Yurt, R.W., Leid, R.W., Austen, K.F.. Native heparin from rat peritoneal mast cells. Journal of Biological Chemistry. 1977 ; 252 : 518-21.
8. Shore, P.A., Burkhalter, A., Cohn, V.H.. A method for fluorometric assay of histamine in tissues. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1959 ; 127 : 182-6.
9. Katayama, S., Shionoya, H., Ohtake, S.. A new method for extraction of extravasated dye in the skin and the

influence of fasting stress on passive cutaneous allergy in guinea pigs and rats. Microbiology and Immunology. 1978 ; 22 : 89-101.

10. Scuderi, P., Sterling, R. E., Lam, K. S., Finley, P. R., Ryan, K. J., Ray, C. G., Slymen, D. J., Salmon, S. E.. Raised serum levels of tumor necrosis factor in parasitic infections. Lancet. 1986 ; 2 : 1364-5.
11. 李東垣. 東垣十種醫書. 臺北 : 五洲出版社 ; 1981, p.2-3.
12. 大韓形象醫學會. 芝山形象醫案. 서울 : 芝山出版社 ; 2003, p.532.
13. 中島泉. 新 면역학 입문. 서울 : 지구문화사 ; 1995, p.250-8.
14. Miescher, S.M., Vogel, M.. Molecular aspects of allergy. Molecular Aspects of Medicine. 2002 ; 23 : 413-62.
15. Petersen, L.J., Mosbech, H., Skov, P.S.. Allergen-induced histamine release in intact human skin in vivo assessed by skin microdialysis technique: characterization of factors influencing histamine releasability. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1996 ; 97 : 672-9.
16. Moon, P.D., Na, H.J., Kim, H.M.. Action of enzyme food, Green Life Enzyme of systemic and local anaphylaxis. Oriental Pharmacy and Experimental Medicine. 2003 ; 3 : 46-50.
17. Jeong, H.J., Yi, J.M., Hong, S.H., Kong, J.Y., Kim, K.S., Won, J.H., Cho, K.H., Shin, T.Y., Kim, H.S., Kim, H.M.. Effect of Sinpo-Tang on the mast cell-mediated anaphylactic reactions. Pharmacological Research. 2002 ; 46 : 453-8.
18. Kim, H.M., Lee, Y.M.. Role of TGF-beta1 on the IgE-dependent anaphylaxis reaction. Journal of Immunology. 1999a ; 162 : 4960-5.
19. Metzger, H., Alcaraz, G., Gogman, R., Kinet, J.P., Pribluda, V., Quarto, R.. The receptor with high affinity for immunoglobulin E. Annual Review of Immunology. 1986 ; 4 : 419-70.
20. Alber, G., Miller, L., Jelsema, C., Varin-Blank, N., Metzger, H.. Structure-function relationships in the mast cell high affinity receptor for IgE. Role of the cytoplasmic domains and of the beta subunit. Journal of Biological Chemistry. 1991 ; 266 : 22613-20.
21. Na, H.J., Jeong, H.J., Bae, H., Kim, Y.B., Park, S.T.,

- Yun, Y.G., Kim, H.M.. Tongkyutang inhibits mast cell-dependent allergic reactions and inflammatory cytokine secretion. *Clinica Chimica Acta*. 2002 ; 319 : 35-41.
22. Royer, B., Varadaradjalou, S., Saas, P., Gabiot, A.C., Kantelip, B., Feger, F., Guillosson, J.J., Kantelip, J.P., Arock, M.. Autocrine regulation of cord blood-derived human mast cell activation by IL-10. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001a ; 108 : 80-6.
23. Stassen, M., Muller, C., Arnold, M., Hultner, L., Klein-Hessling, S., Neudorfl, C., Reineke, T., Serfling, E., Schmitt, E.. IL-9 and IL-13 production by activated mast cells is strongly enhanced in the presence of lipopolysaccharide: NF-kappa B is decisively involved in the expression of IL-9. *Journal of Immunology*. 2001 ; 166 : 4391-8.
24. Royer, B., Varadaradjalou, S., Saas, P., Guillosson, J.J., Kantelip, J.P., Arock, M., 2001b. Inhibition of IgE-induced activation of human mast cells by IL-10. *Clinical and Experimental Allergy*. 2001b ; 31 : 694-704.
25. Artuc, M., Hermes, B., Steckelings, U.M., Grutzkau, A., Henz, B.M.. Mast cells and their mediators in cutaneous wound healing--active participants or innocent bystanders? *Experimental Dermatology*. 1999 ; 8 : 1-16.
26. Conti, P., Kempuraj, D., Di Gioacchino, M., Boucher, W., Letourneau, R., Kandere, K., Barbacane, R.C., Reale, M., Felaco, M., Frydas, S., Theoharides, T.C.. Interleukin-6 and mast cells. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2002 ; 23 : 331-5.
27. Kikuchi T, Ishida S, Kinoshita T, Sakuma S, Sugawara N, Yamashita T, Koike K.. IL-6 enhances IgE-dependent histamine release from human peripheral blood-derived cultured mast cells. *Cytokine*. 2002 ; 20 : 200-9.
28. Mousli, M.C., Bronner, C., Landry, Y., Bockaert, J., Rouot, B.. Direct activation of GTP-binding regulatory proteins (G proteins) by substance P and compound 48/80. *FEBS Letters*. 1990 ; 25 : 260-2.
29. Mousli, M.C., Bronner, C., Bockaert, J., Rouot, B., Landry, Y.. Interaction of substance P, compound 48/80 and mastoparan with α -subunit C-terminal of G protein. *Immunology Letters*. 1990 ; 25 : 355-8.
30. Jaffery, G., Coleman, J.W., Huntley, J., Bell, E.B.. Mast cell recovery following chronic treatment with compound 48/80. *International Archives of Allergy and Immunology*. 1994 ; 105 : 274-80.
31. Chadi, A., Fraundorfer, P.F., Beaven, M.A.. Compound 48/80 activates mast cell phospholipase D via heterotrimeric GTP-binding proteins. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2000 ; 292 : 122-30.
32. Alfonso, A., Cabado, A.G., Vieytes, M.R., Botana, L.M.. Functional compartments in rat mast cells for camp and calcium on histamine release. *Cellular Signalling*. 2000 ; 12 : 343-50.
33. Tasaka, K., Mio, M., Okamoto, M.. Intracellular calcium release induced by histamine releasers and its inhibition by some antiallergic drugs. *Annales Allergy*. 1986 ; 56 : 464-9.
34. Sillaber, C., Bevec, D., Butterfield, J.H., Heppner, C., Valenta, R., Scheiner, O., Kraft, D., Lechner, K., Bettelheim, P., Valent, P.. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta mRNA expression in HMC-1 cells: differential regulation of gene product expression by recombinant interleukin-4. *Experimental Hematology*. 1993 ; 21 : 1271-5.