

白鼠에 유도된 알러지성 피부염에 대한 椒甘湯의 효과

김윤범 · 윤희성 · 박외숙 · 김희정 · 김규석
경희대학교 한의과대학 안이비인후피부과학교실

Effects of Chogam-Tang on Rat Skin Induced the Allergic Contact Dermatitis

Yoon-bum Kim · Hui-Sung Yoon · Owe-suk Park · Hee-jeong Kim · Keoo-seok Kim

Department of Oriental Ophthalmology, Otolaryngology & Dermatology, College of Oriental Medicine, Kyung-Hee University.

Background and Objectives: Allergic contact dermatitis is a common environmental health issue and seriously affect the patient's quality of life. The more our environment industrialized, the number of material that could cause the allergic contact dermatitis has been increased, consequently the prevalence of allergic contact dermatitis has been increased. In oriental medicine, clinically Chogam-Tang has been used for the treatment of allergic dermatitis, eczema, atopic dermatitis etc. The objective of this study is to investigate the effects of Chogam-Tang on allergic contact dermatitis.

Material and Methods: Fifteen Sprague-Dawley rats were divided into three groups: normal, control, experimental group. Control and experimental group were induced allergic contact dermatitis by DNCB. Experimental group was orally administered the Chogam-Tang. Each group was observed after 24, 48 and 72 hours. Contact hypersensitivity assay, melanin-erythema measurement, pH measurement, skin moisture measurement and biopsy were performed.

Results: 1. In contact hypersensitivity assay, experimental group showed decreased ear swelling compared with control group at 48hours.

2. In melanin measurement, there was no difference in three groups.

3. In erythema measurement, experimental group showed reduction at 48, 72 hours.

4. In pH measurement, experimental group and control group showed increase in pH but there was no statistical significance.

5. In skin moisture measurement, experimental group showed higher skin moisture level than control group at 24 hours and showed lower skin moisture level at 72 hours, but there was no statistical significance.

6. In biopsy, experimental group showed decrement of lymphocyte as time goes by, and regeneration of keratin layer was increased compared with normal group.

Conclusions: Chogam-Tang shows anti-inflammatory effect in biopsy, improves hydration levels of skin, decreases erythema level on allergic contact dermatitis.

Key words : Chogam-Tang, Allergic contact dermatitis, Dinitrochlorobenzene(DNCB)

교신저자: 김윤범, 경희대학교 부속한방병원 안이비인후피부과
(Tel. 02-958-9181, E-mail: kyb6838@hanafos.com)
본 연구는 2004년도 경희대학교 개교 기념 학술 진흥 특별
연구지원으로 수행되었습니다.

서론

접촉 피부염이란 외부 물질과의 접촉에 의하여 발생하는 피부염을 말하는 것으로 원발성 접촉 피부염(Irritant dermatitis), 알레르기성 접촉피부염(Allergic contact dermatitis), 광독성 및 광알레르기성 접촉 피부염(Phototoxic, Photoallergic contact dermatitis), 접촉 두드러기 증후군(Contact urticaria syndrome) 등으로 세분할 수 있다.¹⁾ 그 중 알레르기성 접촉 피부염은 보통 알레르겐 또는 항원이라 부르는 원인 물질에 의해 감작된 사람에게만 일어나는 피부염을 말하는 것으로 World Allergy Organization에 따르면 특정 합텐/단백질 복합체에 감작된 사람들에게 일어나는 Th1 우세 면역 반응으로 정의하고 있다.²⁾

산업이 발달함에 따라 공해 및 환경오염이 가속화되면서 각종 합성물질이 범람하게 되었으며 이로 인해 과민 체질을 가지고 있는 사람들에게 알레르겐으로 작용할 수 있는 물질들이 증가하고 있다. 결과적으로 알레르기성 접촉 피부염의 발병빈도는 증가하고 있는 추세이다.³⁾

외국의 경우 접촉 피부염 환자는 전체 피부질환의 4%~7%를 차지하고 있으며⁴⁾ 국내의 경우 은⁵⁾의 보고에 의하면 종합병원에 내원한 환자들에 있어서 접촉 피부염의 발생빈도는 5.3%~13.1%로 보고되고 있다. 이와 같은 측면을 볼 때 접촉 피부염에 대한 임상적 연구의 중요성은 실로 크다고 할 수 있다.

알레르기성 접촉 피부염을 위한 동물모델의 경우 알레르기성 접촉 피부염의 발병 과정-알레르겐이나 합텐이 피부를 통해 흡수되어 랑게르한스 세포(Langerhans cell)에 의해 T 세포로 전달되어 감작된 후 항원의 재침투시 T 세포에 의해 여러 cytokine이 분비되어 염증이 유발되는 각각의 과정들을 척도로써 사용하고 있으나 아직까지는 in vitro 모델 상 완벽하지는 않은 실정이다.²⁾

DNCB(dinitro-chloro-benzene) 및 DPCP(Diphenylcyclopropenone)등이 알레르기성 접촉 피부염 유발 동물실험 모델의 유발물질로 이용되어 왔는데, 김⁶⁾등에 의하면 DNCB 감작에 의해 세포성 면역 과민 반응이 일어나며, 이후 면역 관여 세포들의 복합 작용에 의해 급격한 염증 반응이 일어나는 것으로 알려져 있다. 기존의 연구들로는 서⁷⁾등의 'DPCP로 유발된 알레르기성 염증을 이용한 국소제제 항염작용의 평가', 조⁸⁾등의 '기니픽에서 DNCB 접촉과민 반응에 대한 Cyclosporin A의 조절', 정⁹⁾등의 'DNCB 접촉과민반응의 유발과 발현에 미치는 UVB의 효과', Hayag MV¹⁰⁾등의 'A high SPF sunscreen's effects on UVB-induced immunosuppression of DNCB contact hypersensitivity' 등의 연구들이 DPCP 및 DNCB를 이용하여 알레르기성 접촉피부염을 연구한 것들이다.

한의학계에서도 이와 같은 방법들을 응용하여 알레르기성 접촉 피부염에 한약물을 이용하고자 하는 연구들이 활발히 이루어지고 있다. 조¹¹⁾등의 '涼隔散火湯이 Allergy性 接觸皮膚炎에 미치는 影響', 김¹²⁾등의 'Allergy성 접촉피부염이 유발된 백서의 손상피부에 열다한소탕 전탕액이 미치는 영향', 조¹³⁾의 '식방풍 경엽이 백서에 유도된 알러지성 피부염에 미치는 영향', 권³⁾등의 '連翹敗毒散加味方이 알러지성 접촉피부염에 미치는 影響' 등의 연구 등이 이미 발표되었거나 진행되고 있는 연구들이다.

椒甘湯은 수년에 걸쳐 피부과 임상에서 널리 사용되고 있으며 좋은 임상 성적을 보이는 처방으로 습진, 아토피 피부염, 접촉성 피부염, 지루성 피부염 등에 주로 응용되고 있다. 뿐만 아니라, 실험적으로도 유의한 항 알레르기작용을 나타낸 처방¹⁴⁾이다. 이와 같이 임상적으로 다용되고 있는 椒甘湯의 효과를 동물실험을 통하여 증명함으로써, 임상 응용 상 보다 확실한 근거를 확보할 수 있을 뿐만 아니라 환자들의 신뢰도 높일 수 있을 것이다.

이에 근거하여 본 연구에서는 DNCB를 이용하여 알레르기성 접촉 피부염을 유발한 Rat에 椒甘湯을

경구투여한 뒤 비침습적 방법으로 피부에서의 홍반·흑반지수·skin pH의 측정, ear swelling의 증감, 피부의 수분정도 등을 비교하였고, 조직학적 방법으로 H-E 염색법을 통하여 피부 표피조직의 상피층의 미세 변화 관찰, 혈관분포 변화의 관찰, 세포침윤 변화의 관찰 등의 방법을 이용하여 椒甘湯의 효과를 관찰하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

Herbal Name	Scientific Name	Dose(g)
川椒	Zanthoxili Fructus	19.0
甘草	Glycyrrhizae Radix	19.0
葛根	Puerariae Radix	5.0
升麻	Cimicifugae Rhizoma	5.0
黃蓮	Coptidis Rhizoma	4.0
黃芩	Scutellariae Radix	4.0
蒼耳子	Xanthii Fructus	7.0
Total amount		63.0

실 험

1. 재료

(1) 동물

실험동물은 감염의 증거가 없는 태령 4주된 수컷 흰쥐(Sprague-Dawley rat, (주)샘타코 BIO KOREA)를 무균 사육장치 내에서 고형사료와 물은 제한없이 공급하면서 12시간 낮, 12시간 밤의 생활 리듬을 주어 1주 동안 적응시킨 후 체중 200g 전후의 것을 선별하여 사용하였다.

정상군, DNCB 처리군, DNCB 처리 후 椒甘湯 추출물 투여군으로 나누었고, 각 군을 DNCB 처리 후 시간의 경과에 따라 24, 48, 72시간으로 세분하여 각각 5마리씩 배정하였다.

(2) 약재

실험에 사용한 椒甘湯은 경희대학교 안이비인후피부과 經驗方으로 경희대학교 한의과대학 부속 한방병원에서 구입하였다. 처방구성은 다음과 같다.(Table 1.)

Table 1. The Composition and Dose of Chogam-Tang

2. 방법

(1) 한약 추출물의 제조와 경구투여

椒甘湯 5첩 분량을 유리로 된 추출병에 넣고 증류수 1000ml를 첨가하여 2시간 전탕한 후에 원심분리하여 여과하였다. 그 후 rotary vacuum evaporator (EYELA, Japan)로 감압 농축한 후 freezing dryer (EYELA, Japan)로 24시간 동안 동결 건조하여 건조된 분말 80g을 얻었다.(수득율 25.4%) 건조 분말을 생리식염수에 녹여 얻은 농축된 추출액을 DNCB 처리 후 추출물 처리군에 매일 1g/kg의 비율로 경구 투여하였다.

(2) DNCB의 제조

알레르기성 접촉피부염을 유발하기 위해서 2,4-dinitrochlorobenzene(DNCB : Sigma, USA)를 acetone과 olive oil이 4:1로 혼합된 용액에 2.5%와 5%로 희석한 다음 사용하였다.

(3) DNCB 도포에 의한 알레르기성 접촉피부염 유발

DNCB 처리군과 DNCB 처리 후 한약재 추출물 처리군에 5% DNCB 25 μ l를 제조된 오른쪽 서혜부 위쪽의 복부(2x2cm)에 도포하여 1차 감작시켰다. 1차 감작 후 14일 제 되었을 때 오른쪽 복부에 2.5% DNCB 4 μ l를 도포하여 알레르기성 접촉피부염을 유발하였다.

(4) 접촉성 과민반응 측정

(Contact Hypersensitivity Assay)

DNCB 감작 후 대조군과 실험군에서 접촉성 피부염의 유발여부를 측정하기 위하여 흰쥐의 오른쪽 귀에 2.5% DNCB 40 μ l를 도포하였다. 알레르기성 접촉 피부염 유발 후 24시간, 48시간 그리고 72시간이 되었을 때 각각 오른쪽 귀의 무게를 측정한 다음 ear swelling 평균값을 구하여 각각의 차이를 비교하였다.

(5) 흑반-홍반 측정(Melanin-Erythema Assay)

대조군과 실험군에서 접촉 피부염 유발 후 24시간, 48시간, 72시간이 되었을 때 각각 melanin-erythema index meter(Courage+Khazaka electronic GmbH, Germany)를 이용하여 흑반과 홍반 정도를 측정하였다.

(6) 피부의 pH측정

대조군과 실험군에서 접촉 피부염 유발 후 24시간, 48시간, 72시간이 되었을 때 각각 Skin -pH-meter 900PC(Courage+Khazaka electronic GmbH, Germany)를 이용하여 피부 pH변화를 측정하였다.

(7) 피부의 수분측정

대조군과 실험군에서 접촉 피부염 유발 후 24시간, 48시간, 72시간이 되었을 때 각각 Corneometer CM 825 PC(Courage+Khazaka electronic GmbH, Germany)를 이용하여 피부의 수분 정도를 측정하였다.

(8) 피부 조직 표본 제작

대조군과 실험군은 알레르기성 접촉 피부염 유발 후 24시간, 48시간, 72시간 경과 후에 zoletill을 0.1cc/100g의 비율로 흰쥐에 근육 주사하여 마취시킨 후 DNCB 도포부위에서 피부조직을 얻었다. 그 뒤 10% neutral formalin solution에 넣고 24시간 동안 고정한 후 통상적인 방법에 따라 paraffin에 포매하고 6 μ m 두

께로 연속 절편을 만들어 hematoxyline-eosin으로 염색하여 표본을 제작하였다. 이들 표본은 광학현미경 배율 x100로 피부 미세구조의 변화를 관찰하였다.

실험 성적

(1) 접촉성 과민반응 측정 결과

Ear swelling 측정 결과 접촉성 피부염 유발 24시간에서 정상군 8.62 \pm 0.63mg, 대조군 10.8 \pm 1.93mg, 실험군 9.96 \pm 1.11mg으로 유의한 차이가 없었다. 접촉성 피부염 유발 48시간에서 정상군 8.68 \pm 0.71mg, 대조군 11.94 \pm 0.53mg, 실험군 8.80 \pm 0.51mg으로 정상군, 대조군, 실험군 사이에 변화가 있었으며, 특히 실험군이 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 접촉성 피부염 유발 72시간에서 정상군 8.90 \pm 0.71mg, 대조군 11.34 \pm 0.80mg, 실험군 12.04 \pm 0.84mg으로 정상군, 대조군, 실험군 사이에 변화가 있었으며, 특히 실험군과 대조군이 정상군에 비해 유의하게 증가하였다.(Table 2.)

Table 2. The Ear Swelling Inhibition of Chogam-Tang in Allergic Contact Dermatitis (Unit : mg)

Group	Ear swelling		
	24hrs	48hrs	72hrs
Normal	8.62 \pm 0.63a	8.68 \pm 0.71a	8.90 \pm 0.71a
Control	10.8 \pm 1.93a	11.94 \pm 0.53b	11.34 \pm 0.80b
Sample	9.96 \pm 1.11a	8.80 \pm 0.51a	12.04 \pm 0.84b

Values represent the mean \pm standard deviation
Post Hoc test : Scheffe
level of significance : p<0.05

(2) 흑반측정결과

흑반 측정 결과 접촉성 피부염 유발 24시간에서 정상군 108.80 \pm 51.89, 대조군 86.80 \pm 20.32, 실험군 46.60 \pm 1.10로 정상군, 대조군, 실험군 사이에는 변화가 있었으며, 특히 실험군이 정상군에 비해 유의하게 감소하였다. 접촉성 피부염 유발 48시간에서 정

상군 117.40±45.41, 대조군 111.00±18.92, 실험군 136.60±19.01으로 유의한 차이가 없었다. 접촉성 피부염 유발 72시간에서 정상군 114.80±46.48, 대조군 107.00±13.29, 실험군 106.00±12.14으로 유의한 차이가 없었다.(Table 3.)

Table 3. Melanin Measurement Result

Group	Melanin measurement		
	24hrs	48hrs	72hrs
Normal	108.80±51.89 ^a	117.40±45.41 ^a	114.80±46.48 ^a
Control	86.80±20.32 ^a	111.00±18.92 ^a	107.00±13.29 ^a
Sample	46.60±1.10 ^b	136.60±19.01 ^a	106.00±12.14 ^a

Values represent the mean±standard deviation

Post Hoc test : Scheffe

level of significance : p<0.05

(3) 홍반 측정 결과

홍반 측정 결과 접촉성 피부염 유발 24시간에서 정상군 240.80±58.69, 대조군 288.60±19.46, 실험군 232.00±37.98로 실험군, 정상군 및 대조군은 변화가 없었다. 접촉성 피부염 유발 48시간에서 정상군 242.60±59.94, 대조군 270.80±28.40, 실험군 144.80±31.38로 실험군이 정상군 및 대조군에 비해 유의하게 감소 하였다. 접촉성 피부염 유발 72시간에서 정상군 256.00±23.60, 대조군 260.40±20.84, 실험군 198.20±14.82로 실험군이 정상군 및 대조군에 비하여 유의한 감소가 있었다.(Table 4.)

Table 4. Erythema Measurement Result

Group	Erythema measurement		
	24hrs	48hrs	72hrs
Normal	240.80±58.69 ^a	242.60±59.94 ^a	256.00±23.60 ^a
Control	288.60±19.46 ^a	270.80±28.40 ^a	260.40±20.84 ^a
Sample	232.00±37.98 ^a	144.80±31.38 ^b	198.20±14.82 ^b

Values represent the mean±standard deviation

Post Hoc test : Scheffe

level of significance : p<0.05

(4) 피부의 pH측정 결과

피부의 pH측정 결과 접촉성 피부염 유발 24시간에서 정상군 6.42±0.68, 대조군 7.70±0.19, 실험군

8.34±0.23으로 대조군과 실험군이 정상군에 비해 유의하게 증가 하였다. 접촉성 피부염 유발 48시간에서 정상군 6.46±0.69, 대조군 7.26±0.24, 실험군 7.38±0.24로 대조군과 실험군이 정상군에 비하여 유의한 증가가 보였다. 접촉성 피부염 유발 72시간에서 정상군 6.30±0.82, 대조군 7.02±0.77, 실험군 7.56±0.48로 대조군과 실험군은 정상군에 비하여 유의한 증가가 있었다.(Table 5.)

Table 5. Skin pH Measurement Result

Group	Skin pH measurement		
	24hrs	48hrs	72hrs
Normal	6.42±0.68 ^a	6.46±0.69 ^a	6.30±0.82 ^a
Control	7.72±0.19 ^b	7.26±0.24 ^b	7.02±0.77 ^b
Sample	8.34±0.23 ^b	7.38±0.24 ^b	7.56±0.48 ^b

Values represent the mean±standard deviation

Post Hoc test : Scheffe

level of significance : p<0.05

(5)피부의 수분 측정 결과

피부의 수분 측정 결과 접촉성 피부염 유발 24시간에서 정상군 28.80±10.71, 대조군 20.40±9.76, 실험군 29.60±2.30로 유의한 차이가 없었다. 접촉성 피부염 유발 48시간에서 정상군 29.00±10.89, 대조군 23.60±8.32, 실험군 26.20±10.71로 유의한 차이가 없었다. 접촉성 피부염 유발 72시간에서 정상군 28.80±10.37, 대조군 27.00±15.89, 실험군 13.00±6.04로 정상군, 대조군, 실험군 사이에는 유의한 차이가 없었다.(Table 6.)

Table 6. Skin Moisture Measurement Result

Group	Skin moisture measurement		
	24hrs	48hrs	72hrs
Normal	28.80±10.71 ^a	29.00±10.89 ^a	28.00±10.37 ^a
Control	20.40±9.76 ^a	23.60±8.32 ^a	27.00±15.89 ^a
Sample	29.60±2.30 ^a	26.20±10.71 ^a	13.00±6.04 ^a

Values represent the mean±standard deviation

Post Hoc test : Scheffe

level of significance : p<0.05

(6) 피부조직 표본 결과

① 정상군

정상군은 피부의 표피 진피 내 조직이 잘 배열되어 있었다. (Fig 1.)

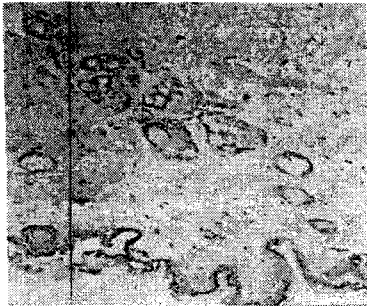


Fig. 1. The morphology of skin from untreated rat

② 대조군

피부 표피층이 두꺼워져 있으며 72시간 경과한 경우는 24, 48시간 경과한 표본보다 상피층의 더 두꺼워져 있다. 염증세포의 증식이 시간 경과 순으로 증가되었다.(Fig 2.)

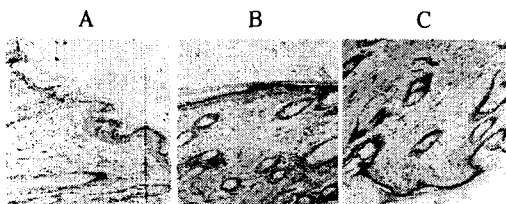


Fig. 2. The Morphologies of Skin from Rats in each 24, 48 and 72hrs Control Group. (A : 24hrs, B : 48hrs, C : 72hrs)

③ 실험군

실험군은 대조군에 비하여 상피층의 두께가 얇고 48시간 경과군은 24시간 경과군에 비하여 염증세포가 감소되어 있었다. 실험군의 각질층의 재생이 정상군에 비해 증가되어 있었다.(Fig 3.)

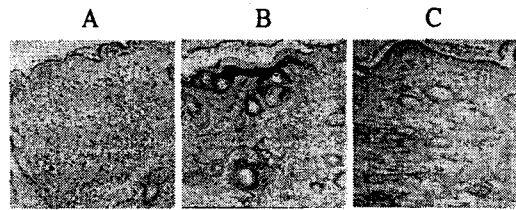


Fig. 3. The Morphologies of Skin from Rats in each 24, 48 and 72hrs Sample Group. (A : 24hrs, B : 48hrs, C : 72hrs)

고찰

알레르기성 접촉 피부염은 환경이나 직업적 건강과 관련된 큰 이슈 중에 하나로써 수많은 화학물질들이 피부 감작(skin sensitization)을 일으킬 수 있다. 다른 형태의 알레르기들과 마찬가지로 두 가지 단계의 과정을 밟게 되는데 첫 번째 단계는 피부 감작 단계로써 피부 면역 반응을 일으키기에 충분한 양의 화학적 물질들 즉 알레르겐이 감수성이 있는 사람들에게 국소적으로 노출됨으로써 일어나게 된다. 그 다음으로 감작되어 있는 개체가 이전에 노출된 부위 또는 그 밖의 다른 부위에 재차 알레르겐에 노출되게 되면 노출되는 순간에 더욱 강력한 면역 반응이 발생되게 된다. 이 과정을 통하여 소위 알레르기성 접촉 피부염이라고 하는 피부의 염증 반응이 나타나게 된다.¹⁵⁾

이와 같은 기전에서 중요한 역할을 하는 것이 T 세포이다. 즉 알레르겐이 피부에 접촉되어 피부를 침투한 뒤 피부단백과 결합되어 완전한 항원으로 작용을 하게 되는데 이것은 랑게르한스와 접촉하여 T 세포에 전달되며, 이러한 T 세포들 중 일부가 기억세포로 체내에 남아 있게 된다. 이러한 상황에서 재차 항원이 피부를 침투하게 되면 기억세포가 이를 감지하여 IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IFN- γ , TNF- α , GM-CSF 등과 같은 각종 화학물질이 분비되며 이를 매개로 염증이 발생된다.^{16,17)} 이러한 원인물질로는 성계, 해파리, 우유 및 계란, 옷나무, 덩굴옷나무

(*Rhus ambigua*), 붉나무(*Rhus chinensis*), 검양옻나무(*Rhus succedanea*), 산검양옻나무(*Rhus sylestris*) 등의 동식물적 원인물질, Madecassol®, Betadine®, tiger balm, Canesten®, mercurome, benzoyl peroxide, podivone iodine, Tego®, 항생제(nitrofurazone, sodium fucidate, clindamycin), 항바이러스제(acyclovir, rivabirin), 항진균제(isoconazole nitrate, Canaset vaginal suppository®) 등의 약제, hydroxycitronellal, benzyl salicylate, cinamic alcohol, tincture of benzoin, ammoniated mercury, bronopol 등의 화장품제제, 니켈, 침, 지하수, 금속안경테, 크롬, 시멘트, 수은 등의 금속제제, 그 밖에 의료용 반창고, 합성수지, 최루가스 등이 보고되고 있다.⁹⁾

알레르기성 접촉 피부염을 지시하는 한의학적 개념은 다수의 문헌에서 보고되고 있다. 千金翼方¹⁸⁾에서는 ‘凡諸螻蟻之類, 盛夏之時 多有孕育, 著諸物上, 必有精汁. 其汁乾久則有毒. 人手觸之不王相之間, 則成其疾, 名曰狐尿刺.’라 하였으며 聖濟總錄¹⁹⁾에서는 ‘論曰漆雖有毒, 性有所畏. 毒即中之, 亦有氣适然相選者. 中毒輕者痒. 始于面而胸臂膺應之. 頭面腫起, 赤繞于目. 搔之隨手生痞癩. 已而細瘡如粟. 重則遍身作瘡. 小如麻豆. 大如棗李. 腫焮痛楚. 旋差旋發. 如火熯之狀是也...論曰狐尿刺者. 狐狸尿草棘上. 人有誤犯. 則發腫痛焮熱. 多在于手足指節. 然亦有端居不出而被此毒者. 蓋毒氣有相類之證. 亦不必狐尿乃爾也.’라 하였고, 癩醫大全²⁰⁾에서는 ‘粉花瘡多生於室女, 火浮於上, 面生粟癩, 或痛或癢, 旋滅旋起. 亦有婦女好搽鉛粉, 鉛毒所致. 兼有慾後汗出, 迎風揮扇而生.’이라 하였고, 巢氏諸病源候論²¹⁾에서는 ‘漆有毒, 人有稟性畏漆, 但見漆使中其毒喜面痒, 然後胸臂膺膺皆悉痒痒, 面爲起腫繞眼微赤, 諸所痒處以手搔之, 隨手盤展起赤痞癩, 痞癩消已生細粟瘡甚微, 有中毒輕者證候如此, 其有重者遍身作瘡, 小者如麻豆, 大者如棘杏膿焮疼痛摘破小定有小瘡隨次更生, 若火燒漆其毒氣則厲著人急, 重亦有性自耐者終日燒煮竟不爲害也’라 하였고, 外科正宗²²⁾에서는 ‘漆瘡有來自異, 有感而不感也. 俗稱木生人感之非也. 但漆乃辛熱火象有毒之物, 人之皮毛膜

埋不密, 故感其毒. 先發爲痒, 抓之漸似癩疹出現皮膚, 傳遍肢體, 皮破爛斑, 流水作痛, 甚者寒熱交作’이라 하였고, 外科大成²³⁾에서는 ‘漆瘡初時發痒. 形如癩疹. 次則頭面虛腫. 遍體破爛. 流水. 作痛似癩. 甚則寒熱交作. 由新漆辛熱有毒. 人之秉質有偏. 膜理不密. 感其氣而生也.’라 하였으며, 洞天奧旨²⁴⁾에서는 ‘漆瘡者, 聞生漆之氣而生瘡也. 蓋漆之氣本無大毒, 以漆能收濕人之肺經偶有微濕, 而漆氣侵之. 則肺氣蔽藏, 不敢內潤于皮毛, 而漆之氣欺肺氣之怯, 反入于人身, 彼此相格, 而皮膜腫起. 發痒矣. 痒必于至抓搔, 抓搔重而發疼, 不啻如火之制膜而燥裂也.’라 하였고, 醫宗金鑒²⁵⁾에서는 ‘漆瘡感受漆毒生, 膜理不密腫焮紅, 初發覺痒後如疹, 皮破流水更兼疼...狐尿刺生手足間, 悶腫焮痛紅紫斑, 螻蟻精尿流積毒, 誤觸肌膜痛不眠’이라 하였고, 최근의 중국 중의학 서적들에서는 특정 물질에 노출된 부위에 일정한 잠복기 후에 나타나는 것으로 주로 염증성홍반, 구진, 수포가 위주이며 경계는 접촉된 부위에 국한되고 병인이 제거된 후 1~2주 내에 스스로 낫는 것으로 보았으며 ‘漆瘡’, ‘馬桶癩’, ‘膏藥風’ 등이 해당된다고 보고 있다.²⁶⁻²⁸⁾

한의학적 치료에 있어서는 김²⁹⁾, 남¹⁶⁾ 등은 衛氣와의 관계를 제시하여, 외부 물질의 접촉에 의해 발병되는 질환이라는 측면에서 衛氣의 방어 기능 향진을 제시하고 있다. 구체적인 운용에 관해 살펴보면 시대적으로 清代까지의 문헌들에는 外治法을 위주로 기술하고 있으며, 현대에 와서 內治法이 병용되고 있다. 內治法의 경우 급성기의 경우에는 清熱解毒, 祛風, 利濕, 涼血이 위주가 되며, 만성기에는 祛風, 養血을 위주로 하여 증상의 발현부위나 표현 형태에 따라 치법의 偏重과 약물의 加減을 하게 된다.³⁰⁾ 外治法을 살펴보면 清代까지의 문헌상 外治法에 다용된 약물들은 蟹, 柳葉, 芒硝, 蕘, 荷葉 등이며 현대중국 및 국내문헌 상으로는 黃柏, 石膏, 大黃, 靑黛, 滑石 등이 다용되는 것으로 보고되고 있다. 또한 접촉성피부염의 병정 시기에 따라 급성기에는 苦寒한 藥性을 가진 清熱燥濕하는 약물들이, 만성기에는 活血養血하는 약물들이 다용되었으며.

약물의 劑型 또한 급성기에 구진 위주이거나 수포가 터지지 않았을 경우에는 洗劑, 散劑, 수포가 터져 삼출물이 있는 경우는 煎湯液, 洗劑, 散劑, 滲出液이 없는 경우와 糜爛하거나 結痂를 이룬 경우에는 膏劑를 다용하였고, 만성기에는 膏劑가 다용³¹⁾되는 것과 같이 병정의 시기에 따라 약물 및 사용법을 적절하게 맞춰 사용하고 있다.

본 실험에 사용된 椒甘湯은 川椒, 甘草, 葛根, 升麻, 黃芩, 黃蓮, 蒼耳子로 구성된 경희대학교 한의과대학 안이비인후피부과학교실의 경험처방으로 임상상 습진, 아토피 피부염, 접촉 피부염 등에 응용되고 있으며 좋은 임상적 효과를 보이고 있는 처방이다. 뿐 만 아니라 실험실적으로도 유의한 항 알러지 효과를 나타내었다.¹⁴⁾

본 연구에서는 椒甘湯의 알레르기성 접촉 피부염에 미치는 영향을 실험적으로 검증하고자 접촉성 과민반응 측정, 흑반-홍반 측정, 피부의 pH측정, 피부의 수분측정 및 피부 조직 표본을 제작하여 그 변화를 관찰하였다.

DNCB를 이용하여 접촉 피부염을 유발시키고 쥐의 우측 귀 피부의 swelling 정도를 파악함으로써 접촉성 과민반응을 측정한 결과 48시간에 대조군에서 유의하게 높은 결과를 나타내었다. 이는 48시간째에 접촉성 과민반응이 높게 나타났던 기존의 연구결과^{3,11,12,32,36)}들과 일치하는 결과이다. 이에 반해 실험군은 48시간째에 대조군에 비해 유의하게 감소하였고 72시간째에는 대조군과 비슷한 수준으로 과민반응이 증가하였다. 이는 椒甘湯이 48시간째에는 유의하게 염증반응을 억제하지만 72시간째에 이르러서는 그 효과가 감소됨을 시사한다.

두 번째로 흑반 측정결과 상 24시간째에 정상군, 실험군, 대조군 사이에 차이가 있었고 실험군은 정상군에 비해 유의하게 감소하였으나, 48시간 및 72시간째에는 세 군 사이에 유의할 만한 차이를 나타내지 못하였다. 이는 흑반을 형성하게 되는 멜라닌 세포에 대한 영향을 평가해 본 것으로 실험 결과 상 椒甘湯은 멜라닌 세포에 별다른 영향을 끼치는 않는

것으로 나타났다.

세 번째 홍반 측정 결과를 살펴보면 24시간째에는 정상군, 실험군, 대조군 사이에 별다른 차이가 나타나지 않았으나, 48시간 및 72시간째에 실험군이 정상군 및 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내었다. 홍반은 피부의 발적과 충혈을 의미하는 것으로 진피 유두부 모세혈관이나 유두하 정맥총과 같은 작은 혈관들의 혈류 증가 또는 주변 조직 변화로 인한 작은 혈관들의 가시도 변화로 발생하는 반응¹⁾으로 홍반이 감소하였을 경우 국소적 염증 반응이 줄어들었음을 알 수 있다. 따라서 실험 결과 상 椒甘湯의 경우 24시간이내의 최급성기 보다는 그 이후 시간대의 염증 반응을 감소시키는 효과가 있음을 시사하고 있다.

네 번째 피부의 pH 측정 결과 24시간, 48시간째에는 정상군에 비해 실험군, 대조군이 유의하게 증가하였으며, 72시간째에는 정상군, 실험군, 대조군 사이에 차이가 있었다. 대조군 및 실험군의 경우 pH가 증가했다가 감소하는 것을 볼 수 있는데 이는 염증 유발로 피부가 알칼리화 되었다가 정상 상태로 돌아가는 현상으로 보인다.

인간의 피부는 장벽으로써의 기능을 하게 되는데 구조적인 물리적 장벽 뿐 아니라, 몇 가지 항생물질을 생산함으로써 화학적 장벽도 구축하고 있는 것으로 알려져 있다. 예를 들면 human β -defensins(hBDs), cathelicidin, LL-37, lysozyme, RNase 7, Elafin, psoriasin, dermicin, adrenomedullin, secretory leukocyte protease inhibitor, neutrophil gelatinase-associated lipocalin 등 과 같은 물질 분비를 통해서 이루어지게 된다. 특히하게도 이러한 항미생물제제들은 그람 양성 및 그람 음성 박테리아, 곰팡이, 바이러스와 같은 병원성 미생물을 죽이기 위해 서로 협동을 하게 되는데, 여기에 pH 상태가 영향을 끼치게 된다. 예를 들면 hBD-1, -2, -3, LL-37, lysozyme의 S. aureus 및 E.coli에 대한 항미생물 효과는 pH 상태가 낮을 때 협력적인 효과가 더욱 증가하게 된다.³⁷⁾ 이와는 상대적으로 박테리아

의 경우 생존 및 성장을 위해 외부적인 pH 변화에 대해 적응할 수 있는 자체 기전을 보유하고 있어서 외부 pH 변화에 잘 적응하는 것들이 있는가 하면 그렇지 못한 것들도 있다.³⁰⁾ 이와 같은 관점에서 바라볼 때 접촉 피부염에 의한 피부 염증 발현 시 나타나게 되는 pH 변화는 피부 조직의 기능 및 생태적 환경 변화를 일으킬 수 있을 것으로 생각되며 이에 한약물이 어떠한 영향을 끼칠 수 있는 것과 같은 형태의 추후 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

다섯 번째 피부 수분 측정 결과 상 24시간, 48시간, 72시간째에 세 군 간의 유의한 차이는 나타나지 않았다. 비록 통계학적으로 유의하지는 않았으나 실험군의 경우 대조군에 비해 초기에는 높은 피부 수분도를 나타내어 정상군과 비슷한 수준을 보인 반면 시간이 지남에 따라 피부 수분도가 급격히 감소하는 경향을 나타내었다. 피부의 모양과 방어기능 유지 및 피부를 탄력 있고 부드럽게 유지시키는데 각질층의 수분 함량이 중요한 역할을 한다³⁹⁾는 측면을 생각해 볼 때 이와 같은 실험 결과는 椒甘湯의 초기 보습 능력을 지속시켜 줄 수 있는 방법을 보완해야함을 시사한다고 할 수 있다. 따라서 이러한 부분을 추후 개발해야 할 것으로 생각된다.

마지막으로 피부 조직 표본 결과 상 대조군의 경우 피부 표피층이 증가되어 있었으며 시간 경과에 따라 상피층이 더 두꺼워져 있었고 임파구 증식 또한 증가되어 있었다. 반면 실험군은 대조군에 비해 상피층의 두께가 얇았으며, 48시간 경과군은 24시간 경과군에 비해 임파구가 감소되어 있었다. 또한 실험군의 각질층 재생은 정상군에 비해 증가되어 있었다. 이는 椒甘湯이 상피 세포 손상에 억제적인 역할을 함을 시사한다.

이상에서 DNCB로 유발된 알러지성 접촉 피부염에 대한 椒甘湯의 효과를 관찰한 결과 소염효과가 조직 표본 소견에서 확인되었으며, 피부의 수분 상태를 개선하고, 홍반지수를 낮추는 효과가 있었다. 이에 椒甘湯의 알러지성 접촉 피부염 치료 적용에 관한 객관적 근거를 확인할 수 있었으며 추후 피부

pH와의 관계 및 피부 보습 지속 능력 등과 관련된 일련의 연구들을 통하여 한방 외용제로써의 개발이 가능할 것으로 생각된다.

결론

DNCB로 유발된 알레르기성 접촉 피부염에 대한 椒甘湯에 대한 효과를 알아보기 위하여 접촉성 과민 반응의 측정과 홍반-홍반 측정, 피부의 pH 측정, 피부의 수분 측정 및 피부 조직 표본을 제작하여 그 변화를 관찰한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 접촉성 과민반응 측정 결과 48시간에서 실험군은 대조군에 비하여 유의한 감소를 보였다.
2. 홍반 측정 결과 상 실험군과 대조군, 정상군 사이에는 유의한 차이가 없었다.
3. 홍반 측정 결과 상 실험군은 48시간, 72시간에서 유의한 감소를 보였다.
4. 피부의 pH 측정 결과 상 실험군과 대조군에서 pH 증가가 나타났으나 통계적으로 유의하지는 않았다.
5. 피부의 수분 측정 결과 상 실험군은 대조군에 비해 24시간에 높은 피부 수분도를 보였고, 72시간에 낮은 피부 수분도를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다.
6. 피부 조직 표본 결과 상 실험군은 시간이 경과함에 따라 임파구가 감소하였고 정상군에 비해 각질층의 재생이 증가되어 있었다.

참고 문헌

1. 대한피부과학회. 피부과학. 서울:여문각. 2001: 166, 201.
2. Gutermuth J, Behrendt H, Ring J, Jakob T. Models of contact dermatitis and atopic eczema.

- Drug Discovery Today: Disease Models. 2005 summer;2(2):135-140.
3. 권오성, 김진택, 박인식, 안상현, 이해풍, 김호현, 강운호. 連翹敗毒散加味方이 알러지성 접촉피부염에 미치는 影響. 東國韓醫學研究所論文集. 1999;8(1):77-91.
 4. 안성구, 지혜구, 황상민, 정준, 장경훈. Common skin disease. 서울: 퍼시픽출판사. 2003:41.
 5. 은희철. 한국에서의 접촉피부염에 관한 임상 및 역학적 고찰. 대한피부과학회지. 1995;33(2) 209-224.
 6. 김진택, 박인식, 안상현. DNCB에 의한 생쥐 복강피부의 지연형 과민반응에 관한 연구. 東國韓醫學研究所論文集. 1997;6(1):117-128.
 7. 서대현, 문승현, 이현승, 장인진, 신상구, 은희철. DPCP로 유발된 알레르기성 염증을 이용한 국소제제 항염작용의 평가. 臨床藥理學會誌. 1998;6(2):207-213.
 8. 조익, 허원. 기니픽에서 DNCB 접촉과민 반응에 대한 Cyclosporin A의 조절. 대한피부과학회지. 1985;23(2):204-208.
 9. 정은정, 최시룡, 김정원, 허원. DNCB 접촉과민 반응의 유발과 발현에 미치는 UVB의 효과. 대한피부과학회지. 1984;22(5):502-508.
 10. Hayag MV, Chartier T, DeVoursney J, Tie C, Machler B, Taylor JR. A high SPF sunscreen's effects on UVB-induced immuno-suppression of DNCB contact hypersensitivity. J Dermatol Sci. 1997 Nov;16(1):31-37.
 11. 조세왕, 박성식. 涼隔散火湯이 Allergy性 接觸皮膚炎에 미치는 影響. 사상체질의학회지. 2001; 13(3):89-101.
 12. 김만석, 박성식. Allergy性 接觸皮膚炎이 유발된 白鼠의 損傷皮膚에 熱多寒少湯 煎湯液이 미치는 影響. 사상체질의학회지. 2002;14(3):97-113.
 13. 조용호. 식방풍 경엽이 백서에 유도된 알러지성 피부염에 미치는 영향. 경희대학교 대학원 한의학과 중간발표논문. 2003년 9월
 14. 손형재. 椒甘湯의 抗allergy作用에 關한 實驗的 研究. 경희대학교 한의학과 박사학위논문. 1995.
 15. Kimber I, Basketter DA, Gerberick GF, Dearman RJ. Allergic contact dermatitis. Int Immunopharmacol. 2002;2(2-3):201-211.
 16. 南奉秀. 散風苦蔘丸이 알레르기성 접촉피부염에 미치는 영향. 경희대학교 대학원 한의학과 박사학위논문. 2005.
 17. 金贊中. Allergy性 接觸皮膚炎에 對한 苦蔘, 黃連의 Iontophoresis 治療 效果. 경희대학교 대학원 한의학과 박사학위논문. 2005.
 18. 孫思邈. 千金翼方. 서울:대성출판사. 1989:242.
 19. 趙佶. 聖濟總錄. 北京:人民衛生出版社. 1995: 1557-1558, 1610.
 20. 顧世澄. 瘍醫大全. 北京:人民衛生出版社. 1987: 475.
 21. 巢元方. 巢氏諸病源候論. 서울:대성출판사. 1992:258.
 22. 陳實功. 外科正宗. 北京:人民衛生出版社. 1983: 259.
 23. 祁坤. 外科大成. 台北:文光圖書出版社. 1968:337.
 24. 陳仕鐸. 洞天奧旨. 北京:中醫古籍出版社. 1999: 148.
 25. 吳謙. 醫宗金鑑. 瀋陽:遼寧科學技術出版社. 1997:698, 649.
 26. 顧伯康. 中醫外科學. 北京:人民衛生出版社. 1987:272-274.
 27. 譚新華, 陸德銘. 中醫外科學. 北京:人民衛生出版社. 1999:755.
 28. 上海中醫學院. 中醫外科學. 香港:商務印書館香港分館. 1981:108-109.
 29. 金倫範, 金中鎬, 蔡炳允. 接觸性 皮膚炎에 關한 韓方的 考察. 韓方眼耳鼻咽喉皮膚科學會誌. 1992;5(1):113-120.
 30. 全宰弘, 金賢兒, 姜允皓. 接觸性 皮膚炎에 關한

- 文獻的 考察. 韓方眼耳鼻咽喉皮膚科學會誌. 1997;10(1):263-283.
31. 全宰弘, 金賢兒, 姜允皓. 接觸性 皮膚炎의 外治法에 關한 文獻的 考察. 韓方眼耳鼻咽喉皮膚科學會誌. 1998;11(1):197-218.
32. 김호연, 김동환. 연교패독산가미방이 알러지성 접촉피부염에 미치는 영향 2- 알러지성 접촉피부염 유발로 손상된 생쥐 상피세포 완화를 중심으로. 세명대학교 한의학연구소논문집. 2001; 3:67-81.
33. 申桃湜. 生地黃 抽出物이 DNCB로 誘導된 생쥐의 Allergy性 接觸皮膚炎에 미치는 影響. 東國大學校 大學院. 2000.
34. 李政玟. 接觸性 皮膚炎에서 黃連, 黃連解毒湯, 金銀花가 림프구 活性에 미치는 影響. 東亞大學校 大學院. 2000.
35. 이준희, 박재현, 강운호. 加味升麻葛根湯이 면역반응에 미치는 실험적 연구. 大韓韓方內科學會誌. 1998;19(2):333-346.
36. 金宰弘. 黃芩抽出物이 DNCB로 誘發된 생쥐의 Allergy性 接觸皮膚炎에 미치는 影響. 東國大學校 大學院. 1997.
37. Niyonsaba F, Ogawa H. Protective roles of the skin against infection: Implication of naturally occurring hyman antimicrobial agents β -defensins, cathelicidin LL-37 and lysozyme. J Dermatol Sci. 2005, in press.
38. Padan E, Bibi E, Ito M, Krulwich TA. Alkaline pH homeostasis in bacteria: New insights. Biochim Biophys Acta. 2005, in press.
39. 이승현, 정준, 안성구, 강진수, 권오규. Hydrometer와 Comeometer를 이용한 피부표면 수분상태의 비교측정. 대한피부과학회지. 1994; 32(4):599-608.