

家兔의 녹농균성 부비동염에 대한 白礬의 抗炎症 효과

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

Anti-inflammatory Effect of *Alum* to Experimental Paranasal Sinusitis of Rabbit

Owe-suk Park · Yoon-bum Kim · Hee-jeong Kim · Keoo-seok Kim · Jae-hoon Cha

Objective : In order to investigate anti-inflammatory effect of *Alum* objectively which is traditional remedy applied by external preparation frequently, especially in Rhinologic field.

Materials and Method : We studied the histopathologic and hematologic features, serum transaminase activities in the experimentally induced maxillary sinusitis in rabbits. 9 rabbits was divided into normal, control and sample group(each 3 rabbits). We inoculated 10^{10} P. aeruginosa for experimental maxillary sinusitis to control group and sample group. Sample group was treated with alum solution(10g/100cc) 1cc via both nasal cavity (each 0.5cc) after 24hrs everyday for 14days.

Results and Conclusion : 1. We confirmed that maxillary sinusitis was well induced by P. aeruginosa without occlusion of maxillary ostium. 2. There was no abnormal findings in serum transaminase(AST/ALT) activities even though application of Alum solution on nasal mucosa for 14days continuously. 3. Alum has evident anti-inflammatory effect of recovering mucosal surface injury, reduction of goblet cell, lymphocyte infiltration, edema and expansion of glandular tissue, dilatation and congestion of blood vessels and so on. 4. Alum has the effect that recover glandular tissue injury and decrease goblet cell increase by the result of dermal PAS staining increase and epidermal AB staining decrease in the qualitative analysis of epidermal and dermal mucopolysaccharide

Key words : *Alum*, antiinflammatory effect, paranasal sinusitis, *Pseudomonas aeruginosa*

1. 緒論

백반은 明礬, 礬石, 枯礬이라고도 하며, 외용 시

교신저자 김윤범, 서울시 동대문구 회기동
경희대학교 부속한방병원 안이비인후피부과교실
(Tel. 02-958-9181, E-mail: kyb6338@hanafos.com)
· 접수 2006/02/16 · 수정 2006/03/17 · 채택 2006/03/27

解毒殺蟲, 燥濕止痒하고, 내복 시 止血止瀉, 去除風痰하는 효능을 가지므로 濕疹濕瘡, 疥癬, 聾耳性流膿, 陰痒帶下, 鼻瘻肉 등에 다용하여 왔다¹⁾. 한의학에서 부비동염에 해당하는 鼻淵의 치료법은 대개 탕약의 경구투여를 통한 치법과 침 치료법이 위주로 되어있지만, 역대 문헌에는 鼻淵의 外用方이 다수 제시되어 있으며, 이들을 구성하는 약물의 빈

도 면에 있어 백반이 首位를 차지하고 있다²⁾.

부비동염은 이비인후과적으로 흔한 만성 질환중의 하나로서 우리나라에서 만성 부비동염의 유병률은 1.01% 정도이며, 경제활동정도, 밀집도, 알러지가 주요한 위험요인이 되므로³⁾ 아직 정확한 통계는 없으나 증가추세에 있을 것으로 여겨지고 있다. 일본에서 1980년과 1995년에 7-15세 아동을 대상으로 조사한 바에 따르면 만성 부비동염의 유병률은 2.79%에서 3.3%로 증가하였으며⁴⁾, 미국에서는 급성 및 만성을 합하여 14.7%의 유병률을 나타내었고, 현재도 계속 증가추세에 있다⁵⁾. 미국에서는 일차 진료의를 찾는 질환 중 다섯 번째로 흔한 질환이라고 한다⁶⁾.

실험적으로 부비동염을 유발하는 방법은 Hilding⁷⁾이 가토의 상악동 자연공 부위 점막을 인공적으로 손상시켜 부비동염을 유발한 이후 여러 가지 방법이 보고되어 왔으며, Johansson 등⁸⁾은 가토에서 화농성 부비동염이 유발되기 위해서는 자연공의 폐쇄와 세균의 주입이 필수적이라고 보고하였고, Reimer 등⁹⁾은 자연공 개방상태에서는 부비동내로 세균이 침투하더라도 자연공을 통하여 움직이는 섬모에 의해 곧 비인강 내로 배출됨으로써 세균이 점막과 접촉하게 되는 시간이 짧아져 점막내로의 침투가 불가능하므로 염증반응을 일으키지 못한다고 보고하여 콜편⁵⁾, 실리콘¹⁰⁾이나 butylcyanocrylate^{8,11)} 등으로 자연공을 폐쇄한 후 부비동염을 유발하는 방법이 일반적으로 사용되고 있다. 그러나 자연공을 완전히 폐쇄한 후 상악동염을 유발하는 방법은 급성 상악동염 이외의 부비동염 모델로서는 적합하지 않고¹²⁾, 부분 폐쇄법을 사용하더라도 부비동염 유발 후 치료과정을 보고자 하는 본 실험의 취지에는 적합하지 않은 것으로 생각되어 저자들은 자연공을 폐쇄하지 않고 녹농균만으로 상악동염을 유발하도록 실험을 설계하였으며, 이를 통해 외용 시 백반의 항염증효과를 살펴보고자 하였다.

본 연구의 목적은 燥濕止痒하고 去腐肉生新肉하

는 효능을 통해 외용약으로써 多用되었던 백반을 녹농균으로 유발한 가토의 상악동염 병변에 경비공 점적 투여하여 항염증효과를 관찰함으로써 기존 다용약물의 치료효과를 객관적으로 검증하고자 하는 것이다.

II. 實 驗

1. 재료

1) 동물

동물은 (주)샘타코 BIO KOREA에서 분양받은 2-2.5Kg의 건강하고 비공이 깨끗한 수컷토끼(New Zealand white rabbit) 9마리를 사용하였다. 이들 동물에게 고형사료를 제한 없이 공급하면서 12시간 낮, 12시간 밤의 생활리듬을 주었으며 1주일간 동물실에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

2) 약재

실험에 사용한 고백반 200g은 경희대학교 부속 한방병원에서 구입하였다.

2. 방법

1) 검액의 제조

고백반 200g을 증류수에 용해시켜 10%의 농도로 만들었다.

2) 녹농균의 처리

녹농균의 표준균주는 KACC(한국 농업미생물 자원센터)에서 분양받았으며, -70℃ 냉동기에 보관된 녹농균을 해빙한 후 원액을 10배 희석계열로 만든 후 MacConkey 한천배지에 옮겨 심고 37℃에서 1일간 배양한 후, 녹농균 집락을 동정하여 10¹⁰ Colony-forming unit/ml로 만들어 실험에 사용하였다.

3) 상악동염의 유발

동물 사육장에서 1주일간 적응기간을 거친 토끼 9마리 중 6마리의 토끼에 대하여 림프과 케타민의 혼합액을 kg당 50mg 대퇴부에 근육 주사하여 전신 마취 하였다. 상악동 전벽에 해당되는 비배부의 털을 제거하고 1% 베타딘(povidone iodine)으로 소독한 다음 비배부 중앙에서 1.5cm 양쪽에 3-4cm 정도 수직절개한 후 골막을 박리하고 양측 상악동 전벽을 노출시켰다. 수술현미경 하에서 외직경 1mm인 cutting bur가 장착된 전기드릴을 사용하여 전벽에 구멍을 만들어 주사기를 통하여 상악동염을 확인한 후 녹농균 부유액을 0.5ml씩 양측에 주입하였다. 실험조작이 끝나면 절개부위를 autoclip으로 봉합하고 베타딘으로 소독하였다.

4) 실험군 설정 및 검액의 투여

상악동염을 유발한 6마리의 토끼를 각각 3마리씩 대조군과 실험군으로 나누고, 실험군에 대하여 상악동에 녹농균 부유액을 주입한 후 24시간이 경과한 다음부터 매일 양측 비강을 통하여 제조한 검액을 각각 0.5cc, 합하여 1cc를 14일간 점적하였다.

5) 백혈구 수 및 아형조성 비율과 혈청 중 transaminase 활성도 측정

혈액학적 변화를 살펴보기 위하여 백혈구와 백혈구 중 호중구, 림프구, 단핵구의 조성 비율을 측정하였다. 상기 과정이 끝난 후 각 군 토끼의 심장을 천자한 후 혈액 5cc정도를 채혈하여 EDTA 병에 넣고 자동혈구계산기(Advia 120, Bayer, Germany)를 이용하여 측정하였다. 또한 백반 투여 시간장에 여부를 관찰하기 위해 혈청 중 transaminase (AST/ALT) 활성도를 측정하였다. 심장을 천자하여 혈액 3cc 정도를 채혈한 후 원심분리기(R.P.M. 3000, 15분)를 이용하여 혈청을 얻어 효소법을 이용한 7170 automatic analyzer(Hitachi 7600-110, Japan)에서 측정하였다.

6) 상악동 점막의 조직 처리

케타민 마취 후 먼저 생리 식염수로 심장 관류시킨 후 4% paraformaldehyde 용액을 재관류하여 침투 고정시켜 비강을 포함한 두부를 채취하였다. 채취한 조직 중 상악동 부위를 노출시킨 후 10% formalin 고정액에 48시간 고정하였다. 고정된 조직은 10% EDTA 용액에 1주간 탈회한 후 블록을 만들고 paraffin 포매과정을 거쳐 microtome을 사용하여 상악동을 시상단면으로 절단하여 6 μ m 절편을 얻었다. 이 절편을 Hematoxylin & Eosin(이하 H & E) 염색하여 광학현미경으로 x400 배율하에서 조직 점막표면의 손상정도와 섬모세포의 손상정도, 술잔세포의 증감과 선조직의 부종 및 손상, 진피층 혈관의 충혈 및 확장 등을 관찰하였다.

상피층 및 진피층에 나타나는 점액다당류의 정성적 분석을 위하여 AB(Alcian blue, pH 2.5)-PAS (Periodic Acid-Schiff) 염색을 시행하였고 염색한 조직 절편은 광학현미경으로 x200 배율하에서 관찰하였다.

7) 통계처리

모든 data는 평균과 표준편차(Mean \pm Standard Deviation)로 표기하였다. Data 분석은 비모수 통계분석 기법 중 Kruskal-Wallis test를 사용하였으며 5% 유의수준으로 처리하였다.

III. 成 績

1. 혈액 중 백혈구와 백혈구 중 호중구, 림프구, 단핵구의 조성 비율 변화

정상군, 대조군, 실험군의 백혈구 수치에 있어 통계적으로 유의할 만한 차이는 없었다. 정상군, 대조군, 실험군의 백혈구 수치는 각각 6.70 \pm 1.12, 10.35 \pm 0.29, 7.74 \pm 2.49로 나타나, 대조군에서는 백혈구가 뚜렷이 증가되고 실험군에서는 정상군에

가까운 수치로 나타났으나, 통계적 유의성은 없었다. 백혈구 중 호중구, 림프구, 단핵구의 비율은 림프구, 단핵구, 호중구 순으로 높은 비율을 차지하여 사람의 백혈구 분율과 다른 분포를 나타내었으며, 각 군에서 호중구, 림프구, 단핵구 분율 차이를 보였지만 통계적 유의성은 없었다.(Table 1)

Table I. Change of WBC count and composition ratio of its subtypes

Groups	WBC (x103)	Neutrophil (%)	Lymphocyte (%)	Monocyte (%)
Normal	6.70±1.12a)	4.67±1.15	53.00±14.11	39.67±14.84
Control	10.35±0.29	7.00±1.73	43.67±15.50	48.00±15.10
Sample	7.74±2.49	5.56±1.74	46.67±17.10	44.67±15.14

a): Mean ± S.D.

Normal: Intact group

Control: Group treated with *P. aeruginosa*

Sample: Group treated with *P. aeruginosa* and Alum

2. 혈청 중 transaminase(AST/ALT) 활성도 변화

정상군, 대조군, 실험군의 혈청 중 transaminase (AST/ALT) 활성도 수치에 있어 통계적으로 유의할 만한 차이는 없었다. 각 군의 혈청 중 AST/ALT 활성도 수치는 정상군, 대조군, 실험군 순으로 각각 8.67±3.78/43.33±17.95, 13.00±7.21/28.67±10.01, 14.33±2.08/46.33±12.90로 나타났다.(Table 2)

Table II. Change of serum AST/ALT activities

Groups	AST	ALT
Normal	8.67±3.78a)	43.33±17.95
Control	13.00±7.21	28.67±10.01
Sample	14.33±2.08	46.33±12.90

a): Mean ± S.D.

Normal: Intact group

Control: Group treated with *P. aeruginosa*

Sample: Group treated with *P. aeruginosa* and Alum

3. 육안적 관찰 소견

2주간의 실험기간 동안 9마리의 토끼 중 사망에는 없었다. 점액농성비루는 대조군에서는 녹농균 투여 5일 후부터 육안으로 관찰되었지만 실험군에서는 2주의 관찰기간 동안 관찰되지 않았다.

마취 후 희생 당시 상악동의 농저류는 대조군에서는 3례 모두 확인되었고, 실험군은 2례에서만 관찰되었고 1례에서는 농저류가 없었으며, 저류된 농의 양은 실험군이 대조군에 비하여 소량이었다. 점막의 충혈 및 종창 소견은 실험군이 대조군에 비하여 경미하였다. 정상군에서는 실험기간 동안 점액농성 비루가 관찰되지 않았고, 비강 및 상악동 개방 시에도 농의 저류나 점막의 충혈, 종창 소견이 없이 정상적인 상태로 관찰되었다.

4. 광학현미경적 관찰소견

1) 호흡점막

상악동 호흡점막은 모두 위중층섬모원주상피의 소견을 보였다. 정상군에서는 점막 표면의 손상소견은 관찰되지 않았으며 염주세포 침윤이 관찰되지 않았다. 섬모세포가 대부분을 차지하였으며 무섬모세포는 관찰되지 않았다. 섬모세포 사이사이에서 술잔세포가 관찰되었고 기저막은 별로 발달되지 않았으며, 점막 하 조직에 부종이나 충혈소견이 없었고 선세포는 확장이나 부종 소견 없이 정상상태로 관찰되었다.

대조군의 호흡점막도 위중층섬모원주상피의 소견을 보였지만, 정상군에 비하여 진피층의 혈관확장이 두드러졌다. 기저막은 비후되어 있었고, 림프구 침윤 및 섬모와 상피세포 일부 손상, 술잔세포의 증가, 선세포의 부종 및 확장, 점막 고유층의 비후 등의 소견이 관찰되었다.

실험군의 호흡점막은 섬모와 상피세포 손상이 뚜렷하지 않았으며, 술잔세포 증가와 림프구 침윤이 약간 있었지만 대체로 정상군의 점막표면과 비슷한

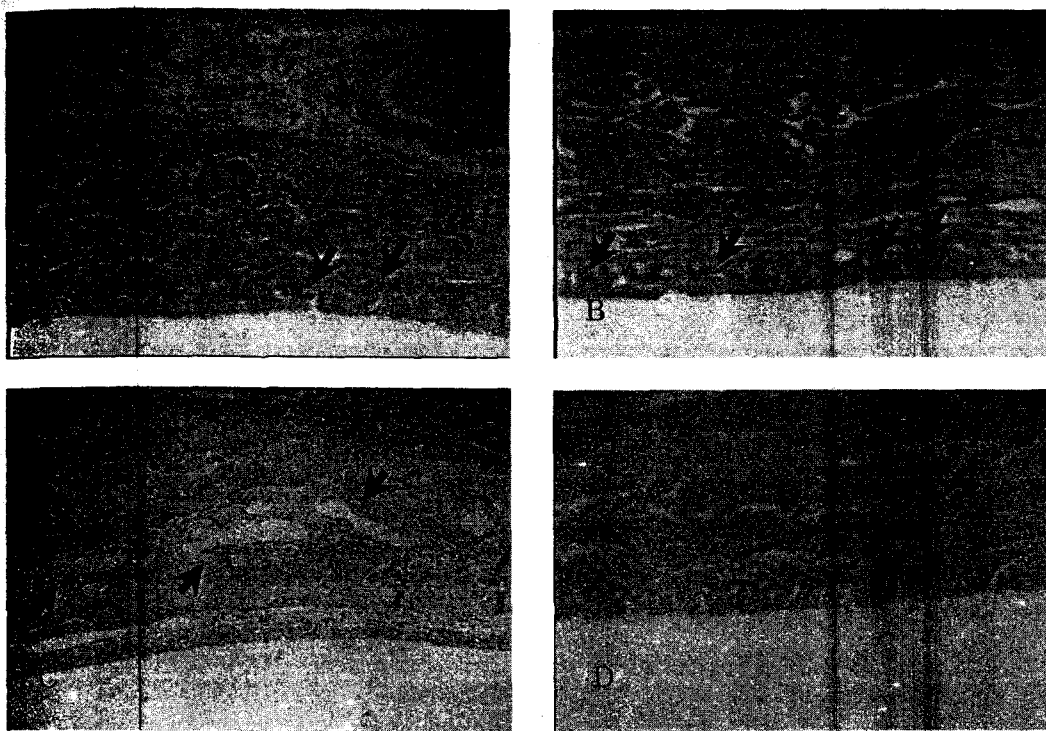


Fig. 1. Light photomicrograph of the maxillary sinus respiratory mucosa in the normal(A), control(B,C) and sample(D) group. H & E stain, x400

- (A) Normal group: it consists of pseudostratified ciliated columnar epithelium with sparse goblet cells(arrow) resting on basement membrané and lamina propria demonstrating normal histology.
- (B) Control group: it shows that increased goblet cells(arrow), glandular tissue edema and dilatation, dialated blood vessels, infiltrated lymphocyte, thickening of lamina propria.
- (C) Control group: it shows dialated vessels evidently(arrow).
- (D) Sample group: it shows mild dialated vessels and mild infiltratrion of lymphocyte, but totally intact histologic finding.

모습으로 관찰되었다. 기저막의 비후는 경미하였으며, 진피층 혈관은 약간 확장된 상태였지만 정상군에 가까웠으며 선세포의 부종이나 확장소견도 경미하였다.(Fig. 1)

2) 후각점막

정상군의 후각상피에서는 섬모세포가 드물게 관찰되었고 술잔세포는 관찰되지 않았다. 대조군의 후각점막에서는 섬모가 손상되어 거의 보이지 않았고, 점막표면 연장선의 결손, 진피층 혈관의 확장

및 충혈소견이 관찰되었다. 실험군의 후각점막은 대조군과 비교하였을 때, 섬모의 손상 및 점막표면의 결손이 정상군에 가깝게 회복된 모습으로 관찰되었다.(Fig. 2)

3) 상피층 및 진피층 다당류 정성적 관찰

정상군에서 상피층은 AB 염색에 약한 양성반응을 나타내었고, 진피층은 PAS 염색에 양성반응이 나타나 중성점액 양상을 보였으며, 점막 고유층은 비후 등의 소견 없이 정상상태를 보였으며, 점액선

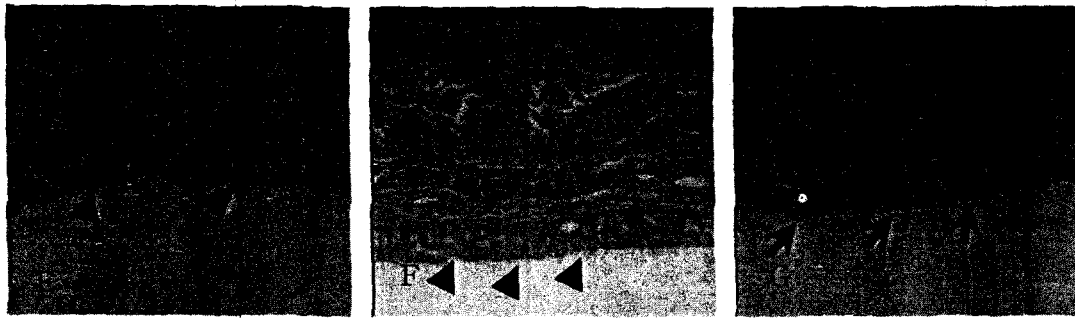


Fig. 2. Light photomicrograph of the olfactory mucosa in the normal(E), control(F) and sample(G) group. H & E stain, x400

- (E) Normal group: it consists of pseudostratified columnar epithelium like respiratory epithelium but shows more thick epithelium, nonciliated cells and no goblet cells. Notice sparse ciliated cells-hair board(arrowhead)
- (F) Control group: Notice mucosal surface injury(arrowhead) and dermal dialated vessels.
- (G) Sample group: injury of mucosal surface is almost recovered near normal group (arrow)

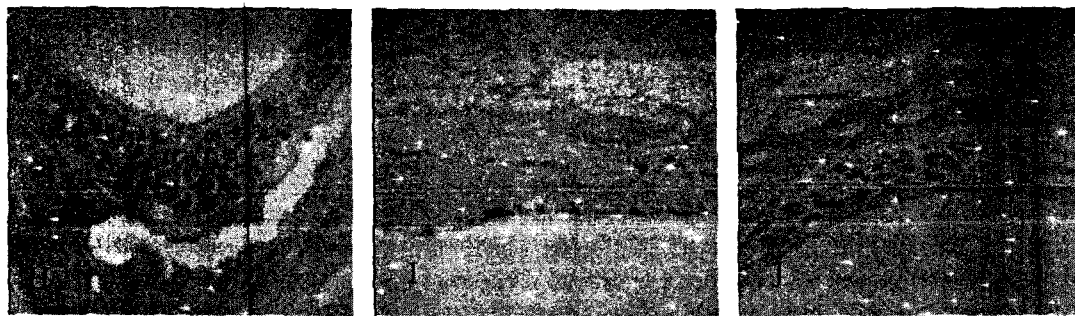


Fig. 3. Light photomicrograph of the maxillary sinus mucosa in the normal(H), control(I) and sample(J) group. AB-PAS stain, x200

- (H) Normal group: normal glandular tissue; showing marked PAS staining and its even distribution.
- (I) Control group: markedly increased AB stain meaning goblet cell increase and decreased PAS stain meaning glandular tissue injury than normal group.
- (J) Sample group: PAS stain is mild decreased but similar distribution to normal group. AB stain is not evident.

이 고르게 분포하고 있는 것으로 나타났다. 대조군의 상악동 AB-PAS염색에서 상피층은 술잔세포의 증가로 AB 염색에 대하여 정상군에 비해 강한 양성반응을 나타내었고, 진피층의 선세포 파괴로 인해 PAS 염색성은 정상군에 비해 뚜렷이 감소된 모습으로 관찰되었다.

실험군의 점막은 AB 염색정도가 현저히 감소되어 정상군과 유사하였고, 진피층의 PAS 염색은 정상군에 비해서 다소 염색성이 감소되었지만, 분포에 있어 정상군과 비슷하였고, 대조군에 비해서는 현저히 회복된 모습으로 관찰되었다.(Fig. 3)

IV. 考 察

백반은 明礬, 礬石, 枯礬이라고도 하며, 유산염류 광물인 명반석(Alunitum)을 전련하여 만든 것으로 황산알루미늄칼륨[$ALK(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$]을 함유하고 있는 복합염이다. 함유하는 1가 금속에 따라 칼륨 명반, 암모늄 명반으로 명명하며, 단순히 명반이라 하면 칼륨알루미늄명반을 가리킨다. 수용액 상태에서 음이온 및 양이온 성질을 모두 가진다^{1,13}.

백반에 대한 기존 연구는 주로 중독증에 대한 보고가 많은데, 신장에 환자에서 1% 백반용액으로 방광을 세척한 후 호흡억제가 발생한 예¹⁴, 대량의 백반 음독 후 급성 호흡곤란 증후군을 유발한 예¹⁵ 등이 보고되어 있다. 백반 노출의 경우 눈이나 점막, 호흡기계통, 상처 난 피부 등을 통해서 일어나는데, 김 등¹⁵은 백반이 알루미늄에 의한 신경계 독성을 유발하여 발작, 뇌증(encephalopathy), 기억 상실, 의식저하, 실조(ataxia) 등을 초래하며, 구강 건조, 위염, 출혈성 장염, 간세포 손상 및 간부전, 그 외 신장괴사, 대사성 산증, 파종성 혈관내 응고 부전, 골침착, 관절통 등을 유발한다고 하였다. 김 등¹⁶은 칼륨명반은 양치용액이나 洗齒劑에 첨가 시 항균효과가 입증되었으며, 실험적으로 치아우식 원인균인 *Streptococcus mutans*의 성장억제효과가 있다고 보고하였다. 본 실험에서 백반 수용액을 경비공 투여하는 실험과정 상 비강 점막을 통한 흡수가 발생하므로 혈청 중 AST/ALT를 측정한 결과, 세 그룹 모두 뚜렷한 이상 소견은 없는 것으로 나타나(Table 2) 백반 용액 외용 시 비강점막을 통한 흡수 정도가 미약한 것으로 추정되지만 이에 대하여는 향후 좀 더 본격적인 연구가 필요하다.

한약제로서의 백반은 외용 시 解毒殺蟲, 燥濕止痒하고, 내복 시 止血止瀉催吐, 去除風痰하는 효능을 가져 濕疹濕癩, 疥癬, 聾耳性 流膿, 陰痒帶下¹⁷, 鼻瘻肉² 등에 다용되어 왔다. 특히 백반을 가열·건조한 후 強火로 태운 枯白礬(Alumen ustum)의

경우는 收濕斂瘡, 止血化膚의 효능이 백반에 비해 더욱 뛰어난 것으로 알려져 있다¹¹. 수렴작용을 통해 염증세포내의 수분을 흡수하여 탈수, 수축을 일으킴으로써 선세포의 분비를 줄이고, 염증에 의한 침출물을 감소시키며, 혈청단백과 결합하여 물에 난용성화합물을 만들어 침전하므로 조직 및 創傷面이 건조하도록 하여 收斂燥濕의 효능을 나타내고 소염작용을 하게 된다¹⁹.

사람의 정상 호흡기 점막은 거의 대부분 위중층 섬모원주상피로 되어 있으며, 비강 및 부비동의 점막도 비전정부 및 후부를 제외하고는 위중층섬모원주상피로 되어 있다. 위중층섬모원주상피의 점막을 조직학적으로 살펴보면, 점막 표면으로부터 상피세포층, 기저막 및 고유층 혹은 점막하부로 이루어져 있고, 고유층은 그 아래의 골막 혹은 연골막과 밀접히 연결되어 있다. 상피세포층은 섬모원주세포, 무섬모원주세포, 술잔세포(goblet cell) 및 기저세포로 이루어져 있고, 고유층에는 장액선과 점액선 같은 선포(acini), 신경, 혈관, 림프조직, 결합조직세포 및 섬유조직 등이 존재하며, 비갑개 일부분과 비중격 하부의 고유층에는 정맥총이 발달되어 있다^{10,18}.

비강 및 부비동의 점막은 이러한 조직학적 구조에 있어서는 비슷하지만, 부비동 점막의 섬모세포의 모양은 원주세포보다는 입방세포에 가깝고, 선세포의 수가 상대적으로 적으며, 고유층의 두께가 얇다. 자연공을 통하여 비강과 공기가 순환되고 있으며, 모든 섬모들이 불결모양으로 자연공을 향하여 운동하여 부비동을 거의 무균상태로 유지시키는 기능을 가지고 있다^{10,11,18}.

비강과 부비동 점막의 섬모세포, 무섬모세포 및 술잔세포의 밀도는 장소에 따라 다르다²⁰. 비교적 건조한 공기의 흐름이 많은 비강 전 1/3부위에는 무섬모세포 및 편평세포의 밀도가 높고 후방으로 갈수록 섬모세포의 밀도가 증가하며, 공기의 흐름이 거의 없는 부비동에 있어서는 대부분이 섬모세포로 이루어져 있고 무섬모세포는 관찰되지 않는

다. 또한 약간의 공기순환이 이루어지는 상악동 자연공 부위에서는 술잔세포의 밀도가 높다고 알려져 있다^{18,20}.

실험에 사용된 가토는 비교적 크고 잘 발달된 상악동, 비강과 경계가 뚜렷한 명확한 자연공을 가지고 있으며, 비배부를 통하여 상악동 전벽으로 접근하기에 용이하다는 장점을 가지고 있어 부비동 연구에 흔히 쓰이는 실험동물이다^{10,11,18,20,21}. 자연 상태에서 가토는 부비동염이 12% 정도의 비율로 존재하는 것으로 확인 되는 등²² 부비동염 실험에는 가토가 많이 사용되고 있다. 가토의 상악동은 정점이 전방을 향하고, 밑면이 후벽에 위치하며, 전후 길이가 긴 피라미드 모양이다. 자연공은 내벽의 후단부 중간에 위치하며, 초생달 모양을 하고 있다. 상악동의 용적은 2.3ml로서 자연공은 길이가 4mm(2.5-6mm), 폭이 0.5mm(0.3-0.8mm) 정도로 구성되어 있다. 비강과 동 사이의 거리는 2.6mm(1.8-3.5mm)이다^{10,11,18,21}. Kumlien 등²¹은 광학현미경과 주사전자현미경을 통한 연구결과, 가토의 상악동 점막에는 선세포는 풍부하지만 술잔세포는 관찰되지 않는다고 하였고, 홍 등¹⁸은 주사전자현미경을 통한 연구에서 섬모세포 사이사이에 술잔세포가 관찰된다고 하였다.

본 실험에서 관찰된 정상군 가토의 상악동 점막 상피세포는 모두 위중층섬모원주상피의 소견을 보였으며, 호흡점막에서 무섬모세포는 관찰되지 않았고 섬모세포 사이사이에서 술잔세포가 관찰되어 홍 등¹⁸의 연구결과와 일치하였다. 후각상피는 위중층원주상피의 소견을 보였으며, 섬모세포는 드물게 관찰되었고 술잔세포는 관찰되지 않았다. 진피층 점액다당류의 정성적 관찰에서는 P.A.S 염색이 뚜렷하게 나타나 중성점액 양상을 보였으며 상피층의 AB 염색정도는 경미하여 술잔세포의 분포가 많지 않음을 알 수 있었다.(Fig. 1,2,3)

실험적으로 부비동염을 유발하는 방법은 1941년 Hilding⁷이 가토의 상악동 자연공 부위 점막을 인

공적으로 손상시켜 부비동염을 유발한 이후 여러 가지 방법이 보고되어 왔는데^{21,23,24}, Johansson 등⁸은 가토에서 화농성 부비동염이 유발되기 위해서는 자연공의 폐쇄와 세균의 주입이 필수적이라고 보고하였고, Reimer 등⁹은 자연공이 개방된 상태에서는 점액섬모운동이 정상이라면 부비동내로 침투한 세균이 자연공을 향하여 끊임없이 움직이는 섬모에 의해서 곧 비인강 내로 배출됨으로써 세균이 점막과 접촉하게 되는 시간이 짧아져 점막내로의 침투가 불가능하게 되어 염증반응을 일으키지 못한다고 보고하면서 글편⁷, 실리콘¹⁰이나 butylcyanoacrylate^{8,11}, nail enamel²⁵ 등으로 자연공을 폐쇄한 후 부비동염을 유발하는 방법이 일반화되었다. 그러나 송 등²⁰은 대장균의 내독소를 상악동 점막에 주입하여 급성 부비동염을 유발하였음을 보고하여, 자연공의 폐쇄 없이도 부비동염을 유발시켰다. 본 실험에서도 자연공을 폐쇄하지 않고 녹농균만을 투입하여 상악동염 유발을 시도한 결과, 대조군과 실험군 가토 6마리 모두 상악동염이 유발되었으며, 유발 24시간 후부터 점액을 투여한 군에서는 실험이 끝날 때까지 외견상 비루가 관찰되지 않았지만 대조군에서는 실험 5일째부터 점액농성 비루가 관찰되었다.

본 실험에서 자연공의 폐쇄 없이도 상악동염 유발이 가능했던 것은 녹농균의 특성에 크게 의존하는 것으로 생각된다. 녹농균은 여러 효소에 의해 상피손상을 초래함으로써 다른 세균에 비해 장기적이고도 심한 부비동염 유발이 가능한 것으로 알려져 있다^{5,27,28}. 녹농균 균체는 효소로서 protease, collagenase(elastase), lecithinase, exotoxin A(ETA) 등을 생성하는데²⁹, ETA는 녹농균이 생산하는 물질 중 가장 중요한 병원성 인자로서 그 작용은 diphtheria 독소와 유사하게 단백질 합성을 억제시키는 것이다. LPS(lipopolysaccharide)는 그람음성세균의 외막에 위치하는 구조물로, O polysaccharide, oligosaccharide core, lipid A의 3부분으로 구성되

이 있으며, 그 중 Lipid A는 내독소로 질병을 일으키는 작용과 감염증과 종양에 저항을 나타내는 작용을 가진다. 내독소는 세균이 죽거나 분열할 때 분비되어 표적세포인 macrophage에 흡착되어 다양한 매개체 분자들을 분비하게 하며, 분비된 매개체들은 국소적, 혹은 혈중으로 퍼져나가 다양한 면역 반응을 유도한다. 매개체들의 양이 적을 때는 미열 및 면역체계의 자극, 침입한 세균의 살균 등 숙주에 유리한 면역반응을 일으키지만, 많은 양일 때는 고열, 저혈압, disseminated blood clotting 및 shock을 야기하여 숙주에게 치명적이 된다³⁰⁾.

녹농균이 감염을 일으키는 경로에는 편모, 털 등 세균의 부착관련 요소도 기여하는 바가 있지만, elastase와 다른 protease들의 역할이 중요하다. elastase는 콜라겐성 및 비콜라겐성 단백을 분해하여 물리적 장벽인 피부 기저막의 보전성을 손상시킴으로써 세균의 파종을 촉진한다. Protease들은 내인성 및 후천성 면역반응 모두에 대하여 부정적 효과를 초래하는데, 예를 들면 protease에 의해 보체단백이 분해되고, 따라서 단핵구들의 주화성이 억제되며, 결과적으로 식균작용과 이에 따른 면역계의 항원제시과정이 지연 혹은 억제에 됨으로써 세균이 상처부위로부터 조기에 제거되지 못하게 되는 것이다³¹⁾. 이러한 녹농균의 특성들로 인해 자연공의 폐쇄 없이도 상악동염 유발이 가능했던 것으로 생각되며, 또한 본 실험에서 백혈구 수를 분석한 결과, 대조군과 실험군에서 혈액 내의 WBC가 증가되어 있음을 관찰할 수 있었고, 통계적으로 유의성은 없었지만 대조군의 WBC 증가폭은 정상군이나 실험군에 비하여 높게 나타나 녹농균의 상악동 국소 감염에 대한 전신적 면역반응을 확인 할 수 있었다.(Table 1)

녹농균은 대부분의 항생제에 대하여 내성을 가지므로 최근에는 서로 작용 기전이 다른 약제를 동시에 사용하여 그 상승 작용에 의한 효과를 이용하려는 시도가 연구되고 있다^{32,33)}. 그러므로 본 실험에

서 나타난 실험군의 조직학적 소견과 정상에 가까운 WBC 수치는 상악동염 뿐만 아니라 피부 및 점막 등 녹농균 감염증에 대한 외용 치료제로서의 백반의 가능성을 보여주는 결과라고 할 수 있다. 본 실험에서 실험군에서는 2주간의 실험기간 동안 외견상 비루가 관찰되지 않았고, 희생 후 상악동 개방 당시에도 실험군의 상악동 농저류는 없거나 대조군에 비하여 소량이었으며 점막조직의 종창, 발적 정도가 경미하여 항염증 효과가 두드러짐을 알 수 있었다. 조직 소견에서도 실험군의 점막은 점모와 상피세포 손상이 뚜렷하지 않았으며, 술잔 세포 증가와 염증세포 침윤이 약간 있었지만 대체로 점막의 손상이 없이 정상군의 점막표면과 비슷한 모습으로 관찰되었다. 기저막의 비후는 경미하였으며, 진피층 혈관은 약간 확장된 상태였지만 정상군에 가까웠고 선세포의 부종이나 확장소견도 경미하였다. 점액다당류 관찰에서 실험군은 상피층의 AB 염색 정도가 현저히 감소되어 정상군과 유사하였고, 진피층의 PAS 염색은 정상군에 비해서 다소 염색성이 감소되기는 했지만 그 분포에 있어 정상군과 비슷하였고 대조군에 비해서는 현저히 회복된 모습으로 관찰되었다(Fig 1,2,3).

이와 같이 녹농균으로 실험적으로 유발한 가토의 상악동염에 대한 백반의 항염증 효과를 알아본 결과 우수한 항염증 효과를 확인할 수 있었다. 이 실험의 결과를 토대로 원내 감염으로 문제가 되고 있는 인체 여러 부위의 녹농균 감염에 대한 백반의 외용제로서의 효과를 규명해보는 연구가 계속 추진되기를 바라는 바이다. 그러나 본 실험의 결과는 실험대상으로 사용된 각 군의 개체수가 적어 전적으로 신뢰하기는 힘들다는 문제점이 있다. 또한 백반의 중독증 문제가 이미 제기되어 있으므로 향후 실험을 계획할 때도 알루미늄의 혈중 농도를 같이 측정하거나 간장애, 신장애 가능성에 대한 고려가 있어야 할 것이다.

V. 結 論

녹농균으로 실험적으로 유발한 가토의 상악동염에 대한 백반의 항염증 효과에 대한 연구 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 자연공을 폐쇄하지 않고도 녹농균으로 상악동염이 잘 유발됨을 확인할 수 있었다.
2. 백반 용액을 14일간 지속적으로 비강 점막에 도포하는 조작으로는 혈청 중 transaminase (AST/ALT) 활성도에 이상 소견이 나타나지 않았다.
3. 백반은 실험적으로 유발한 가토의 상악동염에 대하여 점막표면의 손상을 회복시키고, 슬잔세포 감소, 염증세포의 침윤 감소, 선조직 부종 및 확장 감소, 진피층 혈관의 확장 및 충혈을 억제시키는 등 뚜렷한 항염증 효과를 가지는 것으로 나타났다.
4. 상피층 및 진피층 다당류의 정성적 분석에서 진피층의 PAS 염색성이 증가되고, 상피층의 AB 염색성이 감소되어 선조직의 손상을 회복시키고, 슬잔세포의 증가를 감소시키는 효과를 가지는 것으로 나타났다.

參考文獻

1. 전국한의과대학 본초학교수 공편저. 본초학. 도서출판 영림사. 1999. 정정5판.
2. 오수일. 鼻淵의 外用藥에 관한 연구. 대한외관과학회지. 1988;1(1):61-6
3. Min YG., Jung HW, Kim HS, et al. Prevalence and risk factors of chronic sinusitis in Korea: results of a nationwide survey, Eur. Arch. Otorrhinolaryngol. 1996;253:435-439.
4. Takeno S, Yajin K. Changes in the incidence of chronic sinusitis in children and its related

etiologic factors in the last 15 years. Int. J. Pediatr. Otorrhinolaryngol. 1996;37:287-296

5. 홍순관 윤선옥 김종남. 토끼에서 실험적으로 유발된 상악동염이 비점막의 점도운동횟수 및 병리조직학적 형태에 미치는 영향. 대한이비인후과학회지 2002;45:341-7
6. Merenstein D, Whittaker C, Chadwell T, Wegner B, D'Amico F. Are antibiotics beneficial for patients with sinusitis complaints?. The Journal of Family Practice. 2005;54(2):144-151
7. Hilding AC. Experimental sinus surgery: Effects of operative windows on normal sinuses. Ann Otol. 1941;50:379-392
8. Johansson P, Kumlien J, Carsoo B, et al. Experimental acute sinusitis in rabbits: A bacteriological and histological study. Acta Otolaryngol(Stockh). 1988;105:357-366
9. Reimer A, Huberman K, Klementsson K, et al. The mucociliary activity of the respiratory tract: II. Experiments on the effect of changing pO₂, and pCO₂ in ambient atmosphere and arterial blood. Acta Otolaryngol. 1981;91:139-148
10. 최연국, 정병관, 한규철, 이원상, 정덕희. 실험적 부비동염으로 유발된 가토 비점막의 형태학적 변화. 대한이비인후과학회지. 1997;40(11):1517-1523
11. 유영근, 이성욱, 백상흠, 류찬, 김훈, 김춘길. 실험적으로 유발한 혐기성 급성 부비동염의 연구. 대한이비인후과학회지. 1985;38(5):693-704
12. 김훈, 홍영호, 양훈식, 김정래, 김정배. 실험적 부비동염의 병태생리학적 연구. 대한이비인후과학회지. 1990;33(2):285-292
13. 이신영, 이상귀, 김광중, 권익부. 쌀전분의 이화학적 성질에 미치는 명반 첨가의 영향. 한국식품과학회지. 1993;25(4):p355-359

14. Shoskes DA, Radzinski CA, Struthers NW, et al. Alum toxicity and death following intravesical alum irrigation in a patient with renal impairment. *Journal of Urology*. 1992;147:697-699
15. 김원장, 박윤희, 김윤경, 임채만, 고윤석. 급성 호흡곤란 증후군을 유발한 백반 중독1예. 결핵 및 호흡기질환. 2002;53(2):234-237
16. 김윤정, 차정단, 김지영, 김강주, 이홍수. Potassium alum과 비우식성감미료의 병용이 *Streptococcus mutans*의 성장에 미치는 영향. *대한구강보건학회지*. 2003;27(3):459-469
17. 광금화, 김동일, 이태균. 자궁경부 침술 및 고백반 도포로 치료한 자궁경부미란환자 치험 1례. *대한한방부인과학회지*. 2003;16(1):186-194
18. 홍순관, 황의기, 민양기. 가토의 정상 상악동점막을 구성하는 상피세포들의 밀도에 관한 주사전자현미경적 연구. *대한이비인후과학회지*. 1991;34(6):1195-1211
19. 육창주, 김성만, 정진모, 정명숙, 김정화, 김승배. 한약의 약리·성분·임상응용. 계축문화.
20. Halama AR, Decreton S, Bijloos JM, et al. Density of epithelial cells in the normal human nose and the paranasal sinus mucosa. A scanning electron microscopic study. *Rhinology*. 1990;28:25-32
21. Kumlien J, Schiratzki H. The vascular arrangement of the Sinus Mucosa. A Study in Rabbits. *Acta Otolaryngol(Stockh)*. 1985;99:122-132
22. 이봉재, 김상윤, 민양기. 급성 상악동염의 병인 및 병리조직학적 변화에 관한 실험적 연구. *대한이비인후과학회지*. 1991;34(3):489-504
23. 김중환. 한국인의 만성부비강염의 임상적 병리조직학적 및 실험연구: 제3편 부비강염의 실험적 연구. *기톨릭대학 의학부 논문집*. 1959;3:312-325
24. Maeyama T. A Study of experimental sinusitis in rabbits. *Auris Nasus Larynx (Tokyo)*. 1981;8:87-98
25. 박언우, 박찬일. 실험적 자연공 폐쇄에 의한 부비동 점막의 변화에 관한 연구. *대한이비인후과학회지*. 1989;32(1):35-39
26. 송재권, 성창섭. 내독소에 의한 급성 부비동염의 실험적 연구. *대한이비인후과학회지*. 1988;31(6):921-928
27. Hong SK, Hong HJ, Kim CN, Kim CD, Byun SW, Kim YJ. Effects of *Pseudomonas aeruginosa* infection and mechanical trauma to the sinus mucosa on polyp formation in the rabbit maxillary sinuses. *J Rhinol*. 1998;5:142-148
28. Bolger WE, Leonard D, Dick EJ, Stierna P. Gram negative sinusitis: A bacterologic and histologic study in rabbits. *Am J Rhinol*. 1997;11:125-132
29. 김승곤, 김충환, 김태운, 이건설, 정경석. 최신 병원미생물학. 고문사. 1998:306-310
30. 이제철, 이상민, 김정민, 이상화, 이유철, 김정완, 설성용, 조동택. 그람음성간균 Lipopolysaccharide의 면역학적 연관성: *Acinetobacter*와 대장균, *Shigella*, *Salmonella*, 녹농균의 유사성. *대한미생물학회지*. 1995;30(3):273-282
31. Jeffrey BL, Carolyn LC, Gerald BP. Establishment of *Pseudomonas aeruginosa* infection: lessons from a versatile opportunist. *Microbes and infection*. 2000;2:1051-1060
32. 임외자, 김미경, 김민정, 윤소겸, 김영부, 오양효. 녹농균에 대한 Aminoglycoside계와 β -lactam계의 병합 작용. *대한미생물학회지*. 1994;29(5):449-457
33. 오종석, 안태휴. 녹농균에 대한 Aminoglycoside계와 Cephalosporin계의 병합작용. *대한미생물학회지*. 1986;21(3):375-380