

桃紅四物湯이 子宮內膜症을 유발한 흰쥐에 미치는 影響

*경원대학교 한의과대학 부인과학교실

**상지대학교 생명자원과학대학 생명산업학과

장성환*, 임은미*, 이은**

ABSTRACT

Effects of Dohongsamul-tang on Surgically Induced Endometriosis in Rats

Sung-Hwan Chang*, Eun-Mee Lim*, Eun Lee**

*Dept. of Gynecology, Oriental Medicine, Kyungwon University

**Dept. of Bioindustry and technology, College of Life Science &
Natural Resources, Sangji University

Purpose : This study was to investigate the effects of Dohongsamul-tang extract on the rat with an surgically induced endometriosis.

Methods : Four weeks after the operation for inducing the endometriosis to a matured female rat, the normal hyperplasia of the transplanted endometrium was identified in anatomico-histological aspects. By dividing each of the control group and Dohongsamul-tang administered experimental group into 8 rats, Dohongsamul-tang concentrates were administered orally to the experimental group with 1g/1ml/200g everyday for 40 days and then images were taken from the macroscopic tissues which were transplanted to the mesenterium, and the concentrations of progesterone, estradiol, tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin(IL)(-2, -4, -6, and -10) in the serum were measured.

Results :

Transplanted endometrium tissues showed the histological findings in accordance with the normal endometrium tissues and from the macroscopic findings the size of transplanted endometrium tissues showed a definite decrease. Compared to the control group, the experimental group showed significant decreases in the values of TNF- α , IL-2, and IL-4 and significant increases in the values of IL-10. However, there were no significant differences in progesterone, estradiol and IL-6.

Conclusion : From the above results, Dohongsamul-tang showed the strengthening of immunological function and anti-inflammatory effect. Therefore it is considered that Dohongsamul-tang will be very effective on the treatment of inflammation developed endometriosis, especially to treat the endometriosis without affecting the ovary functions.

Key words : endometriosis, Dohongsamul-tang, progesterone, estradiol, cytokine

I. 緒論

자궁내막증은 자궁내막조직인 선과 기질이 자궁 외 부위 특히 골반장기와 복막에 위치하는 여성질환이다¹⁾.

자궁내막증은 주로 가임여성에서 발견되나 사춘기나 호르몬 대치요법중인 폐경기 여성에서도 보고 되며 골반통이나 불임을 호소하는 여성에게 높은 유병률을 나타내며²⁾, 부인과 입원과 자궁절제술을 이끄는 3번째 원인으로 평가받은 중요한 대중화된 건강문제이다³⁾.

한의학에서는 자궁내막증이 痛經, 月經失調, 不孕, 性交痛 등의 臨床表現을 보이는 바 病症과 臨床表現에 근거하여 “痛經”·“癥瘕”·“無子”·“月經不調”의 범주에 속한다고 보고 있다^{4,5)}.

최근 자궁내막증에 대한 연구는 內膜Ⅱ號丸⁶⁾과 血府逐瘀湯⁷⁾ 등이 연구되었다. 그러나 桃紅四物湯은 연구된 바가 없었다.

桃紅四物湯은 최초로 清代 吳⁸⁾의 《醫宗金鑑·婦科心法要訣》에 기재된 이래 주로 血瘀로 인한 月經不調, 痛經, 月經前腹痛 혹은 月經不通하고 紫暗色の 血塊가 나오거나, 혹은 血瘀로 인한 月經過多 및 月經 淋漓不淨 등의 치료에 活血하여 調經하도록 응용되어 온 처방이다^{2,5,6)}.

이에 著者は 活血調經에 응용되는 桃紅四物湯을 經口 投與한 후 조직학적 소견과 육안적 소견 및 혈중의 progesterone과 estradiol 및 tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin(IL)-2, -4, -6, -10의 變化를 관찰하여 有意性 있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 재료

1) 실험동물

실험동물은 체중 200±20g인 Splague-Dawley계의 성숙한 암컷(대한바이오링크, 한국)을 실험실 환경에 2주간 적응시킨 후 腔塗抹檢査를 통해 4-5일의 규칙적인 발정기를 가지는 것을 선택하여 사용하였다.

2) 약재

桃紅四物湯 한 첩의 내용⁸⁾과 분량은 다음과 같다. 단 1錢은 4g으로 환산하였다.

Prescription of Dohongsamul-tang.

composition	drug's name	amount(g)
桃仁	Persicae Semen	8.0
紅花	Carthami Flos.	6.0
當歸	Angelicae Gigantis Radix	8.0
熟地黃	Rehmanniae Radix Preparat	8.0
白芍藥	Paeoniae Radix Alba.	8.0
川芎	Cnidii Rhizoma	4.0
Total amount		42.0 g

2. 방법

1) 검액의 조제

10첩 분량의 약물 420g에 증류수 4,200 ml를 넣고 2hr동안 전탕하였다. 얻어진 전탕액 중 상층액을 취하여 총 420ml가 되게 다시 감압 농축하여 실험에 사용하였다.

2) 자궁내막증의 유도

Vernon과 Wilson¹⁰⁾의 방법으로 자궁내막증을 유발시켰다. 먼저 정상적인 생식기능을 나타내는 건강한 암컷 흰쥐를 선택하여 복부의 털을 제거한 후, ether로 전신 마취를 시행하였다. 흰쥐의 복부를 절개하여 쥐의 오른쪽 자궁각을 찾은 후, 과다출혈을 막기 위하여 절개하고자 하는 부위의 양쪽을 수술실로

묶었다(Fig. 1). 이 후 조직을 절취하고(Fig. 2), 37℃ 생리식염수에서 절취한 자궁각 조각을 약 2×2mm의 조직편으로 잘라서 소장에 인접한 장간막에 자가조직을 이식하였다(Fig. 3). 복벽은 이식 후 봉합하였으며(Fig. 4), 매일 수술 부위를 소독하면서 물과 사료를 충분히 공급하여 주었다.

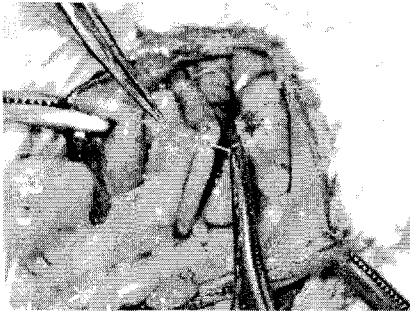


Fig. 1 Find out right Uterine horns and binding both side for the prevention of excessive bleeding .

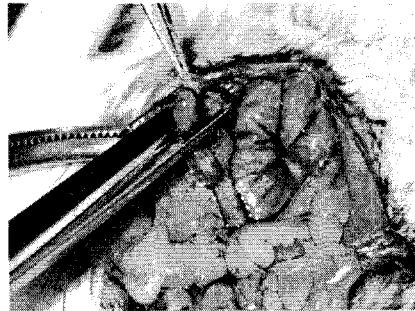


Fig. 2 Fragment of right Uterine horns was incised after binding both side.

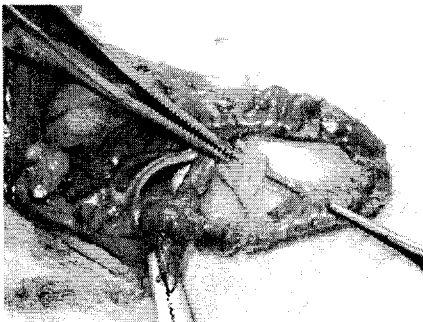


Fig. 3 Collected Uterine Tissue was implanted at the serosal wall of small intestine.

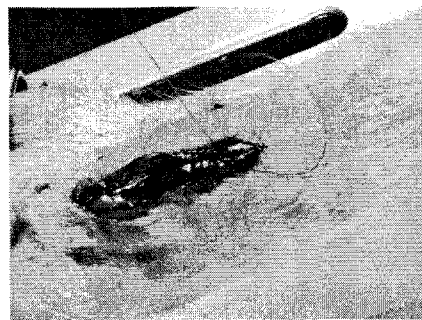


Fig. 4 Sutured operating abdomen after implanted Uterine horns.

3) 자궁내막이식조직의 조직학적 검사
이식 자궁내막의 정상적인 증식을 조직학적인 면에서 확인하고자 자궁내막증을 유도하는 수술 후 4주 뒤, 무작위로 2마리를 선발하였다. 이식한 자궁내막 조직편을 채취한 후 10% formalin (H·CHO)으로 조직을 고정한 후 formalin 색소와 고정액의 주성분 제거하기 위하여 흐르는 물에 12hr 동안 씻었다. 이 후 70%부터 10% 간격으로 100%까지 1hr씩 alcohol 농도를 증가시키면서 dehydration 시킨 후 xylene과 chloroform을 사용하여 clearing 시켰다.

이 후 paraffin을 처리하여 embedding center의 warming chamber에서 60°C로 2hr 동안 방치하여 침투시킨 후 조직을 잘라 균등하게 냉각 후 냉동실에 보관하였다. 이를 4-5 μ m 두께로 자른 후, 박절된 조직을 붓으로 조심히 떼어내어 50% alcohol에 띄워 floating bath로 옮겨서 잘된 절편을 albumin이 얇게 발라진 slide위에 접착하여 labelling하였다. 완전히 물방울을 제거한 뒤 60°C의 부란기에 2-3hr 방치하여 조직을 고착시켜 현미경으로 관찰하였다. 염색법은 mercuric oxide를 산화제로 사용하여 hematoxylin을 숙성시키는 Harris Hematoxylin-Eosin stain(H-E stain)을 사용하였다.

4) 자궁내막이식조직의 육안적 검사

대조군과 桃紅四物湯 투여군을 각각 8마리로 나누어 대조군은 생리식염수를, 실험군은 桃紅四物湯 농축액을 매일 1회 1g/1ml/200g 씩 經口투여하였다. 총 40일간 투여한 후 대조군과 실험군을 각각 두 마리씩 무작위로 선정하여 ether 마취 후 복강을 열고 장간막에 자궁내막조직

이 이식된 부위를 찾아 그 크기의 변화를 사진촬영을 통해 확인하였다.

5) 혈중 progesterone 및 estradiol 함량 측정
방사면역측정 Kit(adaltis, S·T·A Italia)로 측정하였다. progesterone 및 estradiol에 대한 각각의 항체가 coating되어 있는 튜브에 0.1ml의 혈청과 0.9ml의 ¹²⁵I로 표시된 progesterone 및 estradiol용액을 각각 넣어 상온에서 3hr 동안 결합반응을 시켰다. 반응 후 용액부분을 제거하고 튜브에 결합된 항원-항체 결합체의 방사능을 gamma counter(packard Autogamma 500, U.S.A)에서 1분간 측정하였다.

6) 혈중 cytokine의 함량 측정

TNF- α 및 IL-2, IL-4, IL-6, IL-10의 정량은 시판 Kit(R&D system, inc., U.S.A)를 이용하여, enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA)법으로 정량하였다. microtiter plate에 각각의 단일 클론항체로 처리한 후 혈장을 용기에 옮겨 고정항체와 2-8°C에서 2hr 동안 결합시킨 다음, 미결합 물질을 제거하기 위해 3번 세척한 후 enzyme-linked polyclonal 특이항체를 용기에 넣고 실온에서 30분간 배양한 다음 증폭용액을 용기에 추가한 후 30분 이내에 color intensity(450nm)를 측정하였다. ELISA 최소 측정용량은 0.12 pg/ml이었고, 분석간 편차는 5%이하였다.

3. 통계처리

실험결과는 SPSS package(version 6.0)를 이용하여 student's t-test에 의하여 $p < 0.05$ 수준에서 실시하여 유의성을 검정하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 자궁내막이식조직의 조직학적 소견
자궁내막 이식 조직을 H-E stain으로

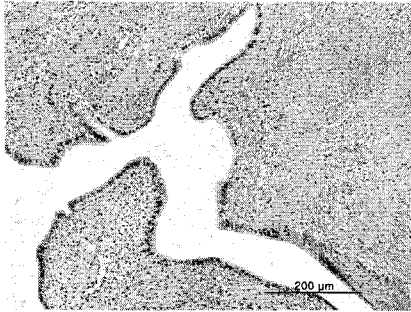


Fig. 5 Histological Observation of Normal Uterine Tissue by H-E stain

관찰하였다. 그 결과 조직이 괴사되지 않고, 혈관분포가 이루어져 있으며, 정상자궁조직과 비교하여 일치된 조직학적 소견을 보여 성공적으로 실험이 수행되었음을 알 수 있었다(Fig. 5, 6).



Fig. 6 Histological Observation of Uterine Tissue in surgically induced Endometriosis by H-E stain

2. 자궁내막이식조직의 육안적 소견
대조군과 실험군의 자궁내막 이식 조직을 육안적으로 관찰한 소견이다. 이식 조직의 부위가 외견상으로도 대조군에

비하여 실험군이 작은 형상을 나타내고 있는데 이는 桃紅四物湯이 자궁내막조직의 증식을 억제하였음을 의미한다고 할 수 있다(Fig. 7, 8).



Fig. 7 Transplanted uterine Tissue of control group. Implanted Uterine Tissues of small intestine are growing up more than 5×3mm size in control group.



Fig. 8 Transplanted Uterine Tissue of experimental group. Implanted Uterine Tissues of small intestine was almost dissappeared compared with control group.

3. 혈중 progesterone의 함량변화

혈중 progesterone을 방사능 측정법으로 검사한 결과 대조군은 15.31 ± 2.96 ng/ml를 나타내었고, 실험군은

13.60 ± 0.91 ng/ml를 나타내어 실험군은 대조군에 비해 감소하는 경향을 나타내었으나 유의한 차이를 나타내지는 않았다(Fig. 9).

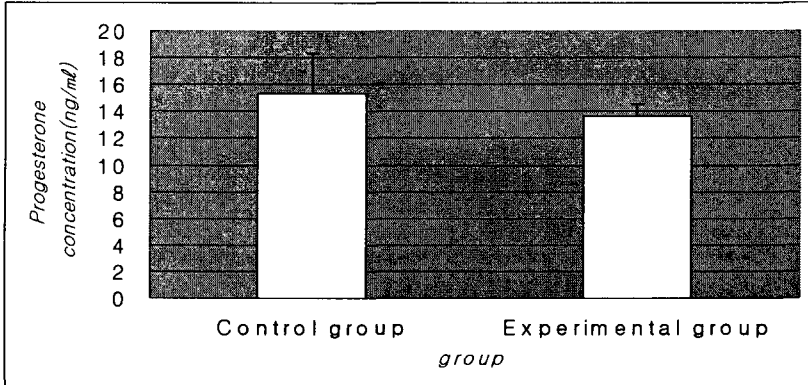


Fig. 9 Effect of Dohongsamul-tang on Concentration of serum Progesterone in surgically Endometriosis rats

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Dohongsamul-tang

4. 혈중 estradiol의 함량변화

혈중 estradiol을 방사능 측정법으로 검사한 결과 대조군은 53.01 ± 5.77 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 44.53 ± 4.53

pg/ml를 나타내어 실험군은 대조군에 비해 감소하는 경향을 나타내었으나 유의한 차이를 나타내지는 않았다(Fig. 10).

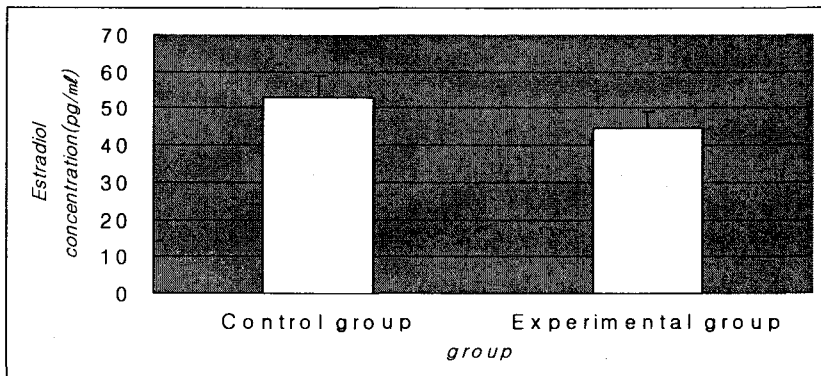


Fig. 10 Effect of Dohongsamul-tang on Concentration of serum Estradiol in surgically Endometriosis rats

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Dohongsamul-tang

5. 혈중 cytokine의 함량변화

결과 대조군은 22.56 ± 4.28 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 10.42 ± 1.78 pg/ml를 나타내어 실험군은 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 11).

1) 혈중 TNF- α 의 함량변화

혈중 TNF- α 를 ELISA법으로 정량한

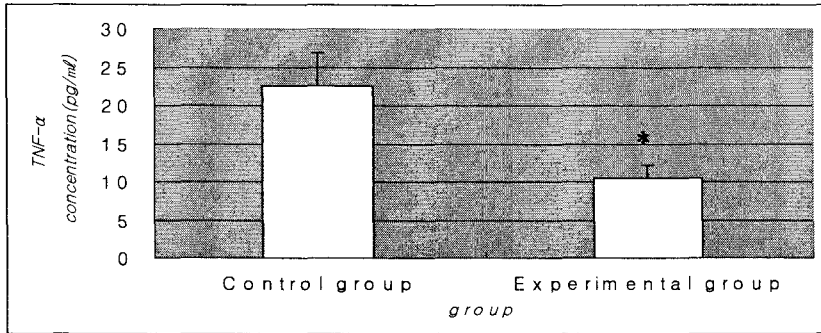


Fig. 11 Effect of Dohongsamul-tang on Concentration of serum TNF- α in surgically Endometriosis rats

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Dohongsamul-tang

* : Statistically significant difference compared with the control group(*; p <0.05)

2) 혈중 IL-2의 함량변화

있고, 실험군은 28.04 ± 9.65 pg/ml를 나타내어 실험군은 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 12).

혈중 IL-2를 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 46.18 ± 7.24 pg/ml를 나타내

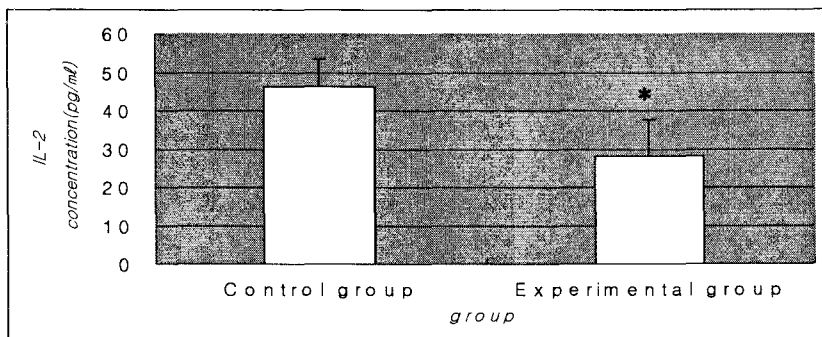


Fig. 12 Effect of Dohongsamul-tang on Concentration of serum IL-2 in surgically Endometriosis rats

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Dohongsamul-tang

* : Statistically significant difference compared with the control group(*; p <0.05)

3) 혈중 IL-4의 함량변화

혈중 IL-4를 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 35.34 ± 7.37 pg/ml를 나타내

었고, 실험군은 24.32 ± 4.89 pg/ml를 나타내어 실험군은 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 13).

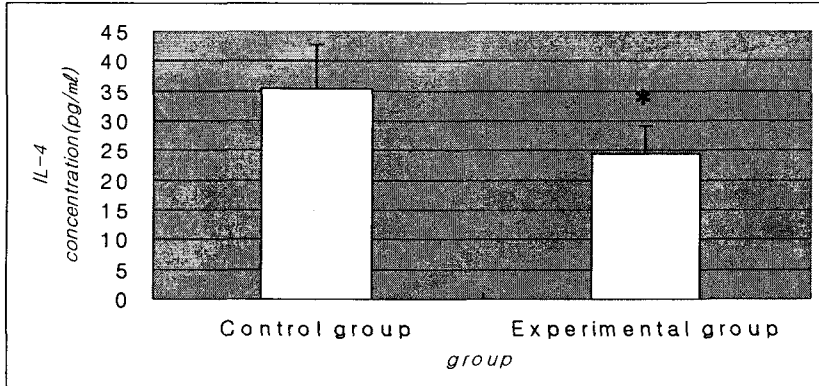


Fig. 13 Effect of Dohongsamul-tang on Concentration of serum IL-4 in surgically Endometriosis rats

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Dohongsamul-tang

* : Statistically significant difference compared with the control group(*; $p < 0.05$)

4) 혈중 IL-6의 함량변화

혈중 IL-6를 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 44.14 ± 8.28 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 36.23 ± 6.70 pg/ml를 나

타내어 실험군은 대조군에 비해 감소하는 경향을 나타내었으나 유의한 차이를 나타내지는 않았다(Fig. 14).

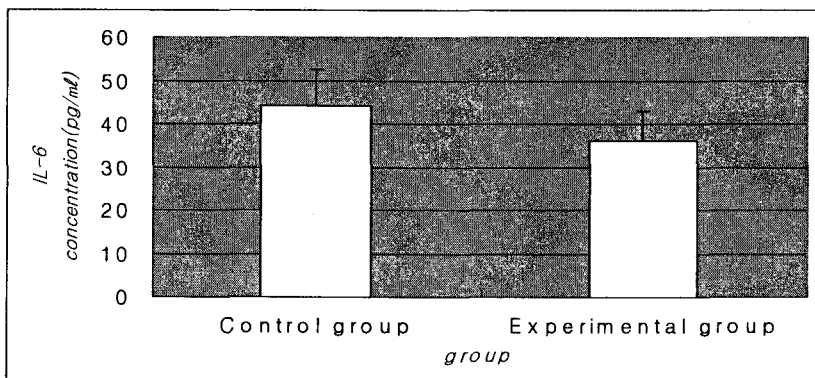


Fig. 14 Effect of Dohongsamul-tang on Concentration of serum IL-6 in surgically Endometriosis rats

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Dohongsamul-tang

5) 혈중 IL-10의 함량변화
 혈중 IL-10을 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 17.29±8.01 pg/ml를 나타내

었고, 실험군은 31.11±3.50 pg/ml를 나타내어 실험군은 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내었다(Fig. 15).

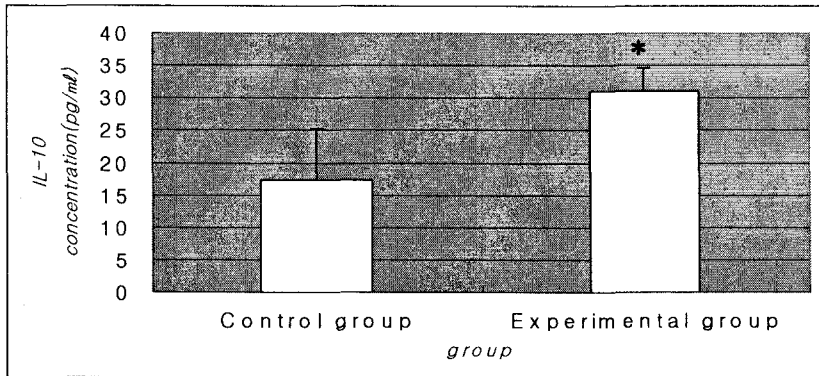


Fig. 15 Effect of Dohongsamul-tang on Concentration of serum IL-10 in surgically Endometriosis rats

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Dohongsamul-tang

* : Statistically significant difference compared with the control group(*; p < 0.05)

IV. 考 察

자궁내막증은 1921년 Sampson⁹⁾에 의해 임상 및 병리학적으로 그 실체가 처음으로 기술된 질병으로 자궁내막조직인 선과 기질이 자궁외 부위 특히 골반장기와 복막에 빈발하는 여성질환으로 月經痛, 骨盤痛, 性交痛, 受胎率低下 등의 증상을 야기하는 질환을 말한다^{1,11,12)}.

자궁내막증은 주로 가임여성에서 발견되나 사춘기나 호르몬 대치요법중인 폐경기 여성에서도 보고되며 모든 여성의 약 14%, 불임증 여성의 30-50%, 골반통을 가진 여성의 71%, 불임증과 골반통을 가진 여성의 84%에 영향을 미치는 일반적인 부인과 질환이다^{13,14)}.

자궁내막증의 원인은 아직 불분명하지만 대체로 Sampson⁹⁾에 의해 주장된 역류에 의한 자궁내막조직의 이소성 이식설이

가장 보편적으로 받아들여지고 있다. 그밖에 체강화생설(celomic metaplasia theory), 혈행성 파종설(vascular dissemination theory), 면역학적 감시 기능의 미약이나 내분비적 요인 및 유전적 요인과의 관련이 있다^{1,11,12)}.

자궁내막증의 증상은 매우 다양하며 無症狀인 경우도 50%이지만, 下腹部疼痛이 40-58%, 月經痛이 25-66%, 不定腔出血이 14-17%, 過多月經이 20-29%, 性交痛이 6-40%, 腰痛이 5-20%에서 있다고 한다^{1,7,15-17)}. 김 등¹⁵⁾에 의하면 不妊이 55%로 가장 많았으며, 그 다음이 下腹部痛, 月經痛, 腰痛, 不定腔出血, 過多月經, 性交痛의 順이었다고 보고하고 있다.

자궁내막증의 치료는 내과적 처치, 외과술 또는 둘을 결합한 것을 이용하면 효과적으로 관리될 수 있는데 처치는 증상과 질병의 범위, 위치를 엄격히 나누도록 구성되어 있다¹⁶⁾.

韓醫學에서는 자궁내막증이 痛經, 月經

失調, 不孕, 性交痛 등의 臨床表現을 보이는 各種病症과 臨床表現에 근거하여 “痛經”·“癥瘕”·“無子”·“月經不調”의 범주에 속한다고 보고 있다^{4,5)}.

최근 자궁내막증에 대한 여러 연구가 이루어지고 있는데 金¹¹⁾은 자궁내막증의 한의학 치료에 관한 연구를, 李¹⁸⁾는 자궁내막증에 대한 문헌적 고찰을, 吳⁷⁾는 血府逐瘀湯이 子宮內膜症 白鼠에 미치는 影響을, 李⁶⁾는 內膜Ⅱ號丸의 Phospholipase A₂ 활성억제능에 관한 연구를, 권 등¹⁹⁾은 內膜Ⅰ號丸의 子宮內膜症 白鼠의 치료효과에 관한 연구 등이 있다.

司 등⁴⁾은 자궁내막증의 증상이 한의학 적 病機에서 “血瘀”를 직접적으로 표현하고 있다고 보았으며, “血瘀” 역시 寒熱虛實에 따라 구분되므로 氣滯血瘀型, 寒凝血瘀型, 氣虛血瘀型, 瘀熱互結型의 4가지 유형으로 구분하였고 桃紅四物湯은 氣滯血瘀型의 자궁내막증 치료에 응용되었다.

桃紅四物湯은 吳⁸⁾의 《醫宗金鑑·婦科心法要訣》에 收錄된 處方으로 月經不調, 痛經, 月經前腹痛, 혹은 月經不通하고 紫暗色の 血塊가 나오거나, 血瘀로 인한 月經過多 및 月經淋漓不淨 등을 치료하는데 전통적으로 사용되었고, 活血調經은 月經期間중 일부 血液이 逆流에 의해 자궁내막세포가 복강 내로 착상되어 자궁내막증이 야기된다는 역류에 의한 자궁내막조직의 이소성 이식설과 유사점이 매우 높은 것으로 보인다.

이에 活血調經하는 桃紅四物湯이 자궁내막에 미치는 영향을 알아보고자 외과적 방법으로 흰쥐의 자궁내막조직을 소장에 인접한 장간막에 자가 조직 이식을 하고 4주가 경과한 후, 무작위로 2마리를

선발하여 이식 자궁내막이 정상 자궁내막 조직과 일치되어 자궁내막증이 잘 유발되었음을 확인하고 이후 40일간 桃紅四物湯을 투여한 실험군이 대조군에 비해 육안적인 소견상 이식된 자궁내막조직 크기가 확연히 감소한 것을 확인하였다(Fig. 8). 이것으로 桃紅四物湯이 異所性으로 발생한 자궁내막조직에 효과가 있다는 사실을 확인하였다.

여성에서 난소, 특히 황체 및 태반에서 합성 분비되고 임신과 관련하는 호르몬으로 알려진 progesterone의 감소는 이것에 의해 영향 받는 자궁내막에 영향을 준다. 가임기 동안 progesterone은 estrogen의 과도한 자궁내막증식을 억제하며 핵 내에 작용하여 estrogen 수용체를 조절하므로서 estrogen의 자궁내막에 대한 작용을 억제한다. 폐경 후에 estrogen에 의한 일방적이고 계속된 자궁내막자극은 흔한 현상이며 이것이 폐경 후 자궁내막증식의 높은 위험율을 증가시키는 것으로 생각된다^{2,20)}.

estrogen의 일종으로 성인 여성의 난소에서 주로 생성 분비되고, 뇌하수체 난포자극 호르몬, 황체 호르몬의 분비자극을 받는 동시에 피드백 기구로 이들 자극 호르몬이 분비조절에 관여하고 있는 estradiol은 주로 난소에서 분비되기 때문에 estradiol의 혈중 기초농도를 측정하여 난소장애 정도를 파악할 수 있는 것이다²⁰⁾. 본 실험에서 실험군의 progesterone과 estradiol의 함량은 대조군에 비해 감소하는 경향을 나타내었으나 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 9-10). 이로 볼 때 桃紅四物湯은 난소에서 분비되는 호르몬과는 관련이 없는 것으로 사려된다.

cytokine은 주요한 면역 조절 화합물인

세포간 전령 단백질군이다. 이들은 임상 시험에서 생물학적 치료제 중 가장 큰 군을 이루고 IL 및 조혈 성장 인자를 포함한다²¹⁾. cytokine은 생체의 항상성 유지에 불가결하지만 염증 같은 질환에서는 과잉으로 생산되어 병태 형성에 관여하는 공통적인 특징이 있다²⁰⁾. cytokine의 기능은 일차cytokine과 이차cytokine이 있는데 일차cytokine은 그들 자신이 다른 cytokine의 보조 없이 조직에 백혈구 침윤을 유발할 수 있는 cytokine을 지칭하는 것으로 TNF- α 가 여기에 해당한다. 다른 cytokine은 일차cytokine의 자극에 의해 기능을 발휘하는데 IL-2, IL-4, IL-6가 여기에 해당한다^{20,22)}.

자궁내막증의 병태-생리학적인 원인에 대해서는 여러 가설만 제시될 뿐 아직까지 논란이 되고 있으며 복강 내에 있는 자궁내막 조직이 어떤 경우에 병으로 되어 다양한 증상을 보이는가에 대해 정확한 기전이 알려져 있지 않으나 최근 보고에 의하면 자궁내막증 환자의 혈액이나 복강액의 세포-매개성 면역반응의 변화가 자궁내막증의 생성에 영향을 준다고 하였다²³⁾. 많은 연구에서 자궁내막증 여성은 복막액이 증가되고, 활성화된 대식세포의 농도가 증가되며, prostaglandin, IL-1, TNF의 복막액의 농도가 증가되고⁷⁾, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10이 자궁내막증의 병인으로 밝혀졌으며^{24,25,26)}, TNF- α 가 자궁내막증의 병인에 기인한다는 보고^{23,24)}가 있다. 따라서 본 실험에서 자궁내막증에 대한 桃紅四物湯의 면역반응 변화에 대한 항염증 효과의 지표로 TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10의 혈중 함량변화는 의의가 있으므로 함량의 변화를 살펴보았다.

TNF- α 는 강력한 전염증성 cytokine으로 중성구와 호산구를 모으고, 그들의 혈관을 통한 이동을 도우며 그들의 조직내 활성을 야기하는 비만세포 기원성 매개자이다²⁷⁾. 이 인자는 면역세포가 분비하는 cytokine²¹⁾으로 염증의 발생시 농도가 증가되는 면역체계, 염증과 세포분화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있고²⁸⁾, 자궁내막증이 있는 환자의 혈액과 복강액에서 그 농도가 증가하는데 이는 활동성 병변을 가진 여성에서 골반 내 대식세포의 수가 증가했음을 반영한다²⁹⁾. 자궁내막증 여성의 TNF- α 농도가 의의 있게 증가되므로 TNF- α 가 자궁내막증의 병인에 중요한 역할을 할 것이라는 보고³⁰⁾가 있고, 자궁내막증 여성의 면역반응 상태를 알아보고자 복강액내 T-림파구에서 분비되는 TNF- α 농도가 증가한 것이 GnRH치료 후 감소하는 것으로 보아 이는 면역작용의 상실이 자궁내막증의 발현에 중요한 요소라는 보고²⁴⁾도 있다. 본 실험에서 TNF- α 는 대조군에 비해 실험군에서 유의한 감소를 나타내어(Fig. 11) 桃紅四物湯이 GnRH와 유사한 작용을 하는 것으로 볼 수 있다.

T세포 성장인자로 알려져 있으며 세포매개성 면역에서 주요한 조절 호르몬인 IL-2는 T세포와 natural killer세포의 증식을 자극하고 lymphokine activated killer 세포의 증식과 세포용해 기능을 자극하여 생체방어와 조혈에 중요한 역할을 수행하고 있다^{21,22)}. IL-2는 각종 cytokine을 생산하는 helper T세포 증식을 촉진하여 면역응답능을 제어하는데 말초혈중 IL-2 활성 측정이나 림프구의 IL-2 생산능을 검토하는 것은 helper T세포 기능을 검토할 뿐만 아니라 각 개체에 있어서 면

역응답능의 전모를 추측하여 질환을 상세하게 해석하기 위하여 유력한 수단이 되는 것이다²⁰). 본 실험에서 IL-2는 대조군에 비해 실험군에서 유의한 감소를 나타내어(Fig. 12) 桃紅四物湯이 세포 매개성 면역에서 주요한 조절작용을 하는 것으로 사려된다.

IL-4는 helper T세포나 비만세포에 의해 생산되는 당단백으로 B세포계에 작용하여 증식이나 Ia 항원 발현촉진과 함께 IgG1이나 IgE 생산을 증가시키고, 비만세포를 자극하여 증식을 촉진시키며, macrophage에 작용하여 Ia항원발현이나 항종양 활성, 항원제시능을 증강시키며, 골수 간세포를 자극하여 증식을 촉진시키고 T세포 분화증식을 촉진시킨다^{20,21,22}). 본 실험에서 IL-4는 대조군에 비해 실험군에서 유의한 감소를 나타내어(Fig. 13) 桃紅四物湯이 helper T세포나 비만세포 조절에 주요한 작용을 하는 것으로 사려된다.

IL-6는 hematopoietin 수용체 superfamily에 속하는 cytokine으로서 다양한 효과를 나타내는 고도의 다양성 cytokine의 대표적인 예이다. 각질형성세포, 섬유아세포, 내피세포, 대식세포, T세포, 비만세포 등 수많은 종류의 세포들을 생산한다. 또한 B세포로부터의 면역글로불린의 분비를 자극하고 전신적인 급성기 염증반응의 중요한 매개체로서 혈액의 IL-6가 높아지면 간세포를 자극하여 급성기 단백질의 생산과 방출을 항진시킨다^{21,22}). IL-6는 염증의 발생시 농도가 증가되며 자궁내막증의 병기가 높을수록 혈액과 복강액내의 농도가 높다고 보고^{23,31})하였는데 이는 IL-6가 자궁내막증의 병인에 중요한 역할을 할 것이라고 제시³⁰)하였다. 본 실험에서 IL-6는 실험군이 대조군

에 비해 감소하는 경향을 나타내었으나 유의한 차이를 보이지 않는 것으로 나타났다(Fig. 14).

IL-10은 면역반응을 자극하기보다는 조절하는 기능을 가진 항염증성 cytokine이다. IL-10은 항원과 APC에 의해 활성화된 T세포의 cytokine 생산을 억제하는 기능을 가지고 있다. 대식세포, 수지상세포, 중성구, B세포 및 T세포, NK 세포 등이 IL-10의 수용체를 가지고 있다^{21,22}). 자궁내막증의 높은 병기와 불임인 여성의 복강액에서 IL-10이 대조군보다 유의하게 증가된다는 Rana³²)의 보고와 자궁내막증 양성 부인과 질환여성에서 TNF- α , IL-6, IL-8과 IL-10을 분비하는 단핵세포의 능력을 보기위해 환자의 말초혈액에서 enzyme immunoassay 방법으로 측정된 결과 자궁내막증에서 유의하게 cytokine이 증가하여 cytokine이 자궁내막증의 병인과 증상에 중요한 역할을 한다는 보고²⁵)도 있다. 본 실험도 IL-10은 Rana³²)와 유사하게 대조군에 비해 실험군에서 유의한 증가를 나타내어(Fig. 15) 桃紅四物湯이 면역반응을 조절하는 기능이 있는 것으로 사려된다.

이상의 실험결과 육안적으로 축소 소멸된 자궁내막조직의 변화와 자궁내막증과 관련하는 TNF- α 와 IL-2, IL-4, IL-10과 같은 cytokine의 함량 변화로 볼 때 桃紅四物湯은 자궁내막증의 증식을 억제하는 효능이 있을 것으로 사려된다.

V. 結 論

桃紅四物湯이 자궁내막증을 유발한 흰쥐에 미치는 영향을 알아보기 위해 외과적인 방법으로 이식된 자궁내막조직이 정상 자궁내막 조직과 일치되는 조직화

적 소견을 확인하고 桃紅四物湯을 經口 투여한 후 progesterone, estradiol 등의 호르몬과 cytokine의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 육안적인 소견상 실험군의 이식된 자궁내막조직은 크기의 확연한 감소를 보였다.
2. progesterone 및 estradiol의 함량은 실험군이 대조군에 비해 감소하는 경향을 나타내었으나 유의한 차이를 보이지는 않았다.
3. TNF- α , IL-2, IL-4의 함량은 실험군이 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내었다.
4. IL-6의 함량은 실험군이 대조군에 비해 감소하는 경향을 나타내었다.
5. IL-10의 함량은 실험군이 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내었다.

이상의 실험결과로 보아 桃紅四物湯은 면역기능의 강화와 항염증효과를 보이므로 난소기능에 영향을 주지 않으면서 자궁내막증의 증식을 억제하는데 유효할 것으로 생각된다.

- 투 고 일 : 2006년 01월 25일
- 심 사 일 : 2006년 01월 31일
- 심사완료일 : 2006년 02월 06일

參考文獻

1. 대한산부인과학회 교과서편찬위원회. 부인과학(제3판). 서울: 도서출판 칼빈 서적. 1997;566-597, 598-647
2. 韓醫婦人科學 교재편찬위원회. 韓醫婦人科學(上). 서울: 정담. 2001;186-188, 221
3. A. craig, Winkel. Evaluation and management of women with endometriosis, *Obstet. Gynecol.* 2003; 102(2):397-408.
4. 司徒儀, 楊家林. 婦科專病中醫臨床診治. 北京: 人民衛生出版社. 2000;490-532
5. 王永炎, 今日中醫婦科. 北京: 人民衛生出版社. 2000;104-106
6. 이동규 등. 內膜Ⅱ號丸의 Phospholipase A₂ 활성효능에 관한 연구. 한방부인과학회지. 1996;9(1):97-108
7. 오규석, 홍영옥, 이태균. 血府逐瘀湯이 子宮內膜症 白鼠에 미치는 影響. 대한한의학회지. 1997;18(2):273-282
8. 吳謙. 醫宗金鑑. 北京: 人民衛生出版社. 1996;1145-1169
9. Sampson, J.A. Performing Hemorrhagic cysts of the ovary. *Arch.Surg.* 1921;3:743
10. Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil Steril.* 1981;41(3):746-756
11. 김동일. 자궁내막증의 한의학 치료에 관한 연구. 대한부인과학회지. 2002; 15(2):126-143
12. Jonathan S. Berek, Eli Y. Adashi, Paula A. Hillard. Novak's Gynecology. 12ed Williams & Wilkins, Baltimore. 1996; 403,406,887-915
13. A. Debra et al. Update on the medical treatment of endometriosis. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2000;27(3):641-651
14. V.M. Rice. Conventional medical therapies for endometriosis, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2002;955:343-352.
15. 金貞求 등. 子宮內膜症에 관한 臨床的

- 考察. 大韓産婦會誌. 1984;11:1551-1560
16. A. Debra et al. Update on the medical treatment of endometriosis. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2000;27(3):641-651
 17. 이정호 등. 자궁내막증의 임상적 고찰. 大韓産婦會誌. 1990;6:770-775
 18. 이태균. 자궁내막증에 대한 문헌적 고찰. 한방부인과학회지. 1995;8(1):161-174
 19. 권은정, 배한익, 이태균. 內膜 I 號丸의 자궁내막증 백서의 치료효과에 관한 연구. 동국논집. 1996;325-342
 20. 이귀녕. 권오현. 임상병리검사. 서울: 의학문화사. 2003;658-659, 673-674, 717-755
 21. 해리슨내과학 편찬위원회. 해리슨 내과학. 서울: 정담출판사. 1997;576-583, 1665-1679, 1992-1993
 22. 대한피부과학회 교과서 편찬위원회. 피부과학. 서울: 여문각. 2001;64-70
 23. 김호성 등. 자궁내막증의 존재유무에 따른 혈장과 복강액내의 TNF- α 농도. 대한산부회지. 2001;44(9):1617-1620
 24. Ho HN et al. Decrease in interferon gamma production and impairment of T-lymphocyte proliferation in peritoneal fluid of woman with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:1236-1241
 25. Juha Punnonen et al. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1522-1530
 26. Koch AE et al. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science.* 1992;258:1798-1801
 27. 대한병리학회. 병리학. 서울: 고문사. 2003;67, 168, 175
 28. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines: in Stites DP, Terr AI(eds): Basic and Clinical immunology, ed 7. East Norwalk, Appleton & lange. 1991;78-100
 29. Halme J, Becker S, Haskill S. Altered maturation and function of peritoneal macrophage: A new hypothesis for pathogenesis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:783-789
 30. Tasuka Harada et al. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile pations with active endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:593-597
 31. Ryan IP et al. Inerleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1995;63:929-932
 32. Rana N et al. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1996;65:925-930
 33. Vekauf BS. The incidence, symptoms, and signs of endometriosis in fertil and infertile women. *J Fla Med Assoc.* 1987;74:671-675
 34. 장성환, 김윤상, 임은미. 자궁내막증과 불임증의 상호관계에 대한 최신연구 동향. 경원대학교 한의학논문집. 2004; 8:110-127