

## 溫經湯이 자궁내막증 유발 백서에 미치는 영향

\*경원대학교 한의과대학 부인과학교실

\*\*상지대학교 한의과대학 침구학교실

김형일\*, 임은미\*, 권기록\*\*

### ABSTRACT

#### Effects of *Onkyung-tang* on Surgically Induced Endometriosis in Rats

Hyeong-Il Kim\*, Eun-Mee Lim\*, Ki-Rok Kwon\*\*

\*Dept. of Gynecology, College of Oriental Medicine, Kyungwon University

\*\*Dept. of Acupuncture and Moxibustion, College of Oriental Medicine,  
Sangji University

**Purpose** : Endometriosis has been thought to be related with blood stasis in uterus. *Onkyung-tang* is a herb which has effectiveness of activating blood, warmy and regulating menstruration. therefore in the present study, the effects of *Onkyung-tang* on endometriosis were investigated.

**Methods** : The endometrial tissue was autografted to Rat's small intestine. Rats with surgically induced endometriosis was orally administered with *Onkyung-tang* for 40 days. Size of ectopic uterine implants at the serosal wall and concentration of progesterone, estradiol, TNF- $\alpha$  and IL-2, 4, 6, 10 in serum were examined and compared with the control group.

**Results** : The size of ectopic uterine implants of treated group was much smaller than that of control group. The concentration of estradiol, TNF- $\alpha$  and IL-4 level were significantly decreased in experimental group compared with the control group. IL-10 level was significantly increased in experimental group compared with the control group. There was no significant difference in progesterone, IL-2, 6 level in experimental group and control group as well.

**Conclusion** : My data suggest that *Onkyung-tang* reduce the size of ectopic uterine implants at the serosal wall and inhibit the growth of ectopic uterine implants. Judging from the above results, it can be suggested that *Onkyung-tang* should be a useful agent for inhibiting the proliferation of uterine endometrial tissue.

**Key words** : endometriosis, *Onkyung-tang*, progesterone, estradiol, cytokine

## I. 緒 論

자궁내막증은 여성 호르몬의 자극에 반응하는 자궁내막조직이 자궁체부 이외의 부위에서 증식하여 여러 가지 병변을 일으키는 질환으로서, 특징적인 증상들은 월경통, 성교통, 불임 등이 있다<sup>1-4</sup>. 가임기 여성의 약 10~15%에서 발생하며 특히 불임여성의 50%에서 발견되는 매우 흔한 부인과 질환이다<sup>5</sup>.

자궁내막증의 원인과 병인은 확실히 밝혀져 있지는 않지만, 주로 월경혈의 역류에 의해 자궁내막증이 발생된다는 기전과 더불어 자궁내막증의 발병과 진행에 비정상적인 면역작용이 관여한다는 가설이 제시되고 있다<sup>6-8</sup>. 최근에는 자궁내막증의 외과적 혹은 내과적 치료 후 면역기능의 변화가 보고되어 면역기능의 변화가 자궁내막증의 병인론에 중요한 역할을 하는 것으로 사료된다<sup>9,10</sup>.

cytokine은 여러 가지 세포성 면역을 발현시키는 작용물질로서 직, 간접적으로 감염이나 종양에 대한 생체 방어기구에 대하여 중요한 역할을 갖는 것으로 밝혀지고 있다<sup>11,12</sup>. 최근 연구에 의하면 progesterone 및 estradiol의 자궁내막증과의 연관성에 관한 보고뿐 아니라 interleukin(IL)-2, -4, -6과 -10이 자궁내막증의 병인으로 밝혀졌고<sup>13-17</sup>, tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )가 자궁내막증의 병인에 기인한다는 보고도 있다<sup>14</sup>.

자궁내막증은 골반내의 離經之血인 瘀血의 개념으로 인식할 수 있고, 痛經, 少腹痛, 崩漏, 久瀉, 經行吐衄, 經行血咳 등 연관된 질환으로 검토되고 있다<sup>18-21</sup>.

溫經湯은 漢代 張<sup>26</sup>의 《金匱要略·婦

人產後病脈證并治》에 처음으로 收載된 처방으로 溫經散寒 益氣通陽調經, 活血祛瘀의 효능이 있어<sup>22-25</sup> 衝任이 虛寒하여 瘀血이 阻滯된 所致로 생기는 제반 증상에 사용되는 대표적 처방으로<sup>27-31</sup> 골다공증에 대한 효과<sup>32</sup>, 적출 자궁근에 대한 진통진경효과<sup>33</sup>, 월경통의 효능<sup>34</sup>, 자궁에 미치는 영향에 대한 연구<sup>35</sup> 등의 보고가 있었다. 자궁내막증에 대한 연구는 血府逐瘀湯의 효과가 보고<sup>36</sup>되었을 뿐 溫經湯의 효과에 대한 실험적 보고는 없었다.

이에 저자는 외과적 방법으로 자궁내막증을 유발시킨 백서에 溫經湯을 40일간 경구투여하고 이소성 자궁내막 조직의 육안적 변화와 progesterone, estradiol, TNF- $\alpha$ , IL-2, -4, -6과 -10의 혈중함량을 측정하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 實 驗

### 1. 실험동물 및 약제

#### 1) 실험동물

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

#### 2) 溫經湯의 조제

10첩 분량의 약물 920g에 증류수 9,200 ml를 넣고 2시간 동안 전탕하였다. 얻어진 전탕액 중 상층액을 취하여 총 920 ml가 되게 다시 감압 농축하여 실험에 사용하였다. 溫經湯<sup>37,38</sup>의 한 첩의 내용과 분량은 다음과 같다.(1錢은 4g으로 환산하였다)

Table. Prescription of Onkyung-tang.

Composition	Drug's name	Dose(g)
人蔘	Radix Ginseng	12.0
牛膝	Radix Achyranthis	12.0
甘草	Radix Glycyrrhizae	12.0
當歸	Radix Angelica Gigantis	12.0
川芎	Rhizoma Chidii	8.0
芍藥	Radix Paeoniae Lactiflorae	12.0
牡丹皮	Cortex Moutan Radicis	8.0
蓬朮	Rhizoma Zedoariae	12.0
桂心	Cortex Cinnamomi Spissus	4.0
Total amount		92.0

2. 실험방법

1) 자궁내막증의 유도

Vernon과 Wilson의 방법<sup>39)</sup>으로 자궁내막증을 유발시켰다. 먼저 정상적인 생식 기능을 나타내는 건강한 암컷 백서를 선택하여 복부의 털을 제거한 후, ether로 전신 마취를 시행하였다. 백서의 복부를 절개하여 오른쪽 자궁각을 찾은 후 과다 출혈을 막기 위하여 절개하고자 하는 부

위의 양쪽을 수술실로 묶었다(Fig. 1). 이후 조직을 절취하고(Fig. 2), 37°C 생리식염수내에서 절취한 자궁각 조각을 약 2×2mm의 조직편으로 잘라서 소장에 인접한 장간막에 자가이식하였다(Fig. 3). 복벽은 이식 후 봉합하였으며(Fig. 4), 매일 수술 부위를 소독하면서 물과 사료는 충분히 공급하였다.



Fig. 1 Found out right uterine horns and bound both side for the prevention of excessive bleeding



Fig. 2 Fragment of left 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

2) 자궁내막 이식조직의 조직학적 검사  
 이식 자궁내막의 정상적인 증식을 정상자궁과의 조직학적인 면에서 확인하고자 자궁내막증을 유도하는 수술을 실시하여 4주가 경과한 후, 무작위로 2마리를 선발하였다. 이식한 자궁내막 조직편을 채취한 후 10% formalin으로 조직을 고정한 후 formalin색소와 고정액의 주성분을 제거하기 위하여 흐르는 물에 12시간 동안 씻었다. 이후 70%부터 10% 간격으로 100%까지 1시간씩 alcohol농도를 증가시키면서 dehydration시킨 후 xylene과 chloroform을 사용하여 clearing 시켰다. 이후 paraffin을 처리하여 embedding center의 warming chamber에서 60℃로 2시간 동안 방치하여 침투시키고 조직을 잘라 균등하게 냉각한 후 냉동실에 보관하였다. 이를 4-5 $\mu$ 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℃의 부란기에 2-3시간 방치하여 조직을 고착시켜 현미경으로 관찰하였다. 염색법은 mercuric oxide를 산화제로 사용하여 hematoxylin을 숙성시키는 Harris Hematoxylin-Eosin stain(H-E stain)을 사용하였다.

3) 자궁내막 이식조직의 육안적 검사  
 대조군과 실험군을 각각 8마리로 나누어 대조군은 생리식염수를, 실험군은 溫經湯 농축액을 매일 1회 1g/1ml/200g 씩 경구 투여하였다. 총 40일간 투여 후 대조군과 실험군을 각각 두 마리씩 무

작위로 선정하여 ether 마취 후 복강을 열고 장간막의 자궁내막 조직이 이식된 부위를 찾아 그 크기의 변화를 사진촬영을 통해 확인하였다.

4) 혈중 progesterone 및 estradiol 함량측정

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

5) 혈중 cytokine 함량 측정

TNF- $\alpha$  및 IL-2, -4, -6과 -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℃에서 2시간 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 0.12pg/ml이었고, 분석간 편차는 5% 이하였다.

3. 통계처리

실험결과는 SPSS package(version

6.0)를 이용하여 student's t-test에 의하여  $p < 0.05$  수준으로 유의성을 검정하였다.

### Ⅲ. 結 果

#### 1. 자궁내막 이식조직의 조직학적 검사 소견

정상자궁과 이식된 자궁내막조직을 H-E stain으로 관찰한 결과, 조직이 괴사되지 않고, 혈관분포가 이루어져 있으며, 정상 자궁조직과 비교하여 일치되는 소견을 보여 성공적으로 자궁내막증 유발실험이 수행되었음을 알 수 있었다 (Fig. 5, 6).

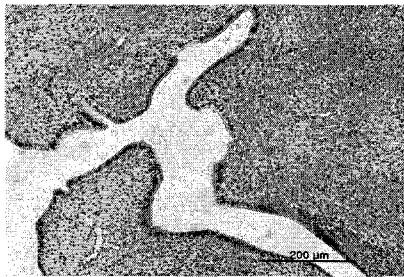


Fig. 5 Histological Observation of Normal Uterine Tissue by H-E stain



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

#### 2. 자궁내막 이식조직의 육안적 검사 소견

이식조직의 부위가 외견상으로도 대조군에 비하여 거의 사라지고 흔적만 남아 있음을 알 수 있는데 이는 溫經湯이 자궁내막조직의 증식을 억제하였음을 의미한다 (Fig. 7, 8).

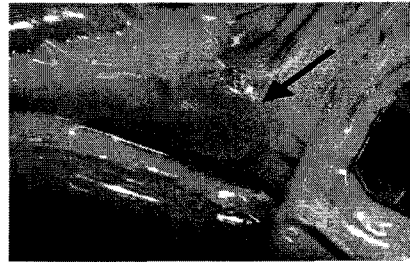


Fig. 7 Transplanted uterine tissue of control group

Implanted uterine tissues of small intestine were growing up more than  $6 \times 4$  mm size in control group.

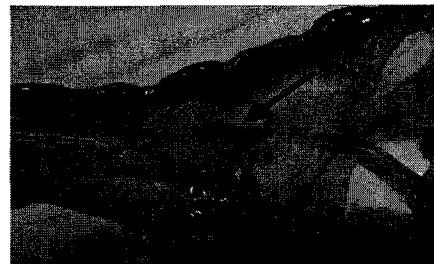


Fig. 8 Transplanted uterine tissue of experimental group

Implanted uterine tissues of small intestine were almost disappeared compared with control group.

#### 3. 혈중 progesterone의 함량변화

대조군의 혈중 progesterone 함량은  $15.31 \pm 2.96$  ng/ml로 측정되었고, 실험군은  $14.97 \pm 2.38$  ng/ml를 나타내어 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다 (Fig. 9).

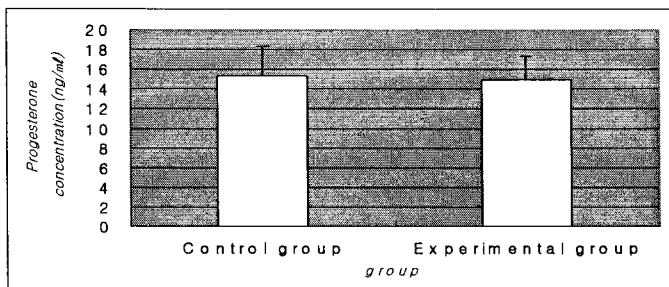


Fig. 9 Effect of Onkyung-tang on the concentration of serum progesterone in surgically induced endometriosis rats

**Controlgroup:** surgically induced endometriosis and administered normal saline

**Experimentalgroup:** surgically induced endometriosis and administered Onkyung-tang

4. 혈중 estradiol의 함량변화 53.01±5.77pg/ml에 비교하여 유의한 감소  
 실험군의 혈중 estradiol은 실험군을 나타내었다(Fig. 10).  
 28.53±1.26pg/ml를 나타내어 대조군의

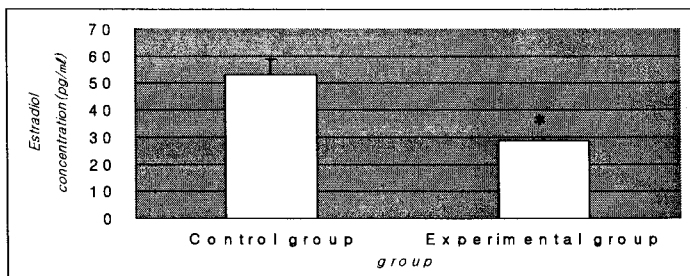


Fig. 10 Effect of Onkyung-tang on the concentration of serum estradiol in surgically induced endometriosis rats

**Controlgroup:** surgically induced endometriosis and administered normal saline

**Experimentalgroup:** surgically induced endometriosis and administered Onkyung-tang

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

5. 혈중 cytokine의 함량변화 11.05±1.60pg/ml를 나타내어 대조군의  
 1) 혈중 TNF-α의 함량변화 22.56±4.28pg/ml에 비교하여 유의한 감소  
 실험군의 혈중 TNF-α는 실험군을 나타내었다(Fig. 11).

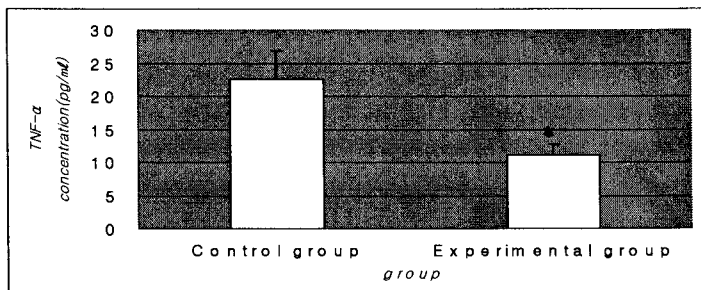


Fig. 11 Effect of Onkyung-tang on the concentration of serum TNF-α in surgically induced endometriosis rats

**Controlgroup:** surgically induced endometriosis and administered normal saline

**Experimentalgroup:** surgically induced endometriosis and administered Onkyung-tang

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

2) 혈중 IL-2의 함량변화

대조군의 혈중 IL-2은  $46.18 \pm 7.24 \text{ pg/ml}$ 를 나타내었고, 실험군은  $42.97 \pm$

$11.06 \text{ pg/ml}$ 를 나타내어 두 군 간 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 12).

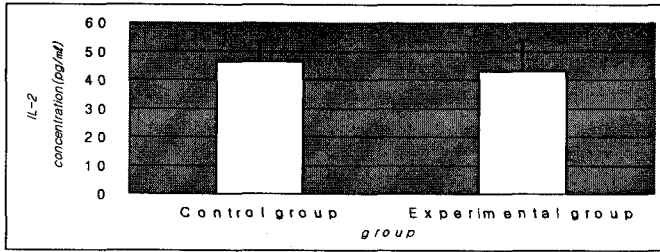


Fig. 12 Effect of Onkyung-tang on the concentration of serum IL-2 in surgically induced endometriosis rats

**Controlgroup:** surgically induced endometriosis and administered normal saline

**Experimentalgroup:** surgically induced endometriosis and administered Onkyung-tang

3) 혈중 IL-4의 함량변화

실험군의 혈중 IL-4는  $23.59 \pm 5.11 \text{ pg/ml}$ 를 나타내어 대조군의  $35.34 \pm 7.37 \text{ pg/ml}$

에 비교하여 두 군 간에 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 13).

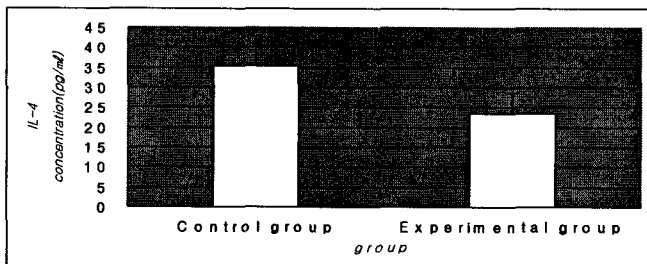


Fig. 13 Effect of Onkyung-tang on the concentration of serum IL-4 in surgically induced endometriosis rats

**Controlgroup:** surgically induced endometriosis and administered normal saline

**Experimentalgroup:** surgically induced endometriosis and administered Onkyung-tang

4) 혈중 IL-6의 함량변화

대조군의 혈중 IL-6은  $44.14 \pm 8.28 \text{ pg/ml}$ 를 나타내었고, 실험군은  $46.47 \pm 9.71$

$\text{pg/ml}$ 를 나타내어 두 군 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 14).

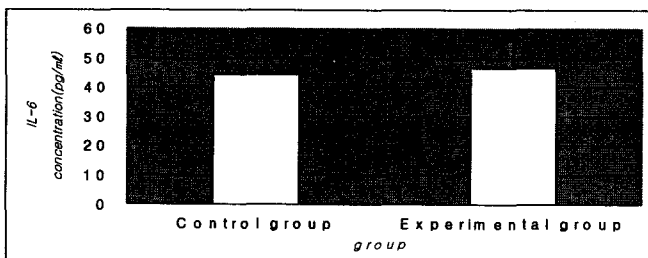


Fig. 14 Effect of Onkyung-tang on the concentration of serum IL-6 in surgically induced endometriosis rats

**Controlgroup:** surgically induced endometriosis and administered normal saline

**Experimentalgroup:** surgically induced endometriosis and administered Onkyung-tang

5) 혈중 IL-10의 함량변화  
 실험군의 혈중 IL-10은  
 $47.47 \pm 15.69 \text{ pg/ml}$ 를 나타내어 대조군의

$17.29 \pm 8.01 \text{ pg/ml}$ 와 비교하여 두 군 간에  
 유의한 증가를 나타내었다(Fig. 15).

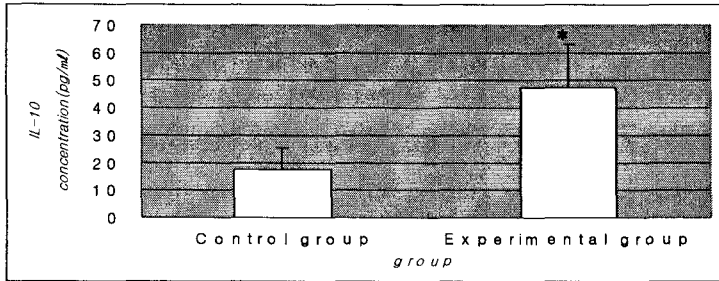


Fig. 15 Effect of Onkyung-tang on the concentration of serum IL-10 in surgically induced endometriosis rats

**Control group:** surgically induced endometriosis and administered normal saline

**Experimental group:** surgically induced endometriosis and administered Onkyung-tang

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

#### IV. 考 察

자궁내막증은 병리학적으로 자궁내막의 분비선과 기질이 정규 장소 밖에 존재하는 것으로<sup>1,3,40)</sup> 가입기 여성의 약 10~15%에서 발생하며 특히 불임여성의 50%에서 발견되는 발생빈도가 높은 양성 부인과 질환이다<sup>4)</sup>.

자궁내막증의 증상은 다양하여 환자의 1/3에서 월경통이 있으며 만성골반염과 유사한 하복부 골반통과 성교통, 월경시에 배변곤란증상 등을 나타내며, 호발부위는 난소, 자궁 인대, 직장 및 질중격, 복막 등이다. 이 질환의 진행 정도와 병소의 크기는 증상과 잘 비례하지 않으며<sup>5)</sup>, 또 질병의 심한 정도와 통증과도 별 관계가 없는 것으로 알려져 있으며<sup>41)</sup> 정상 배란과 정상 난관을 갖는 경증의 자궁내막증에서도 불임이 동반된다고 알려져 있다<sup>42)</sup>.

자궁내막증은 1899년 Russell<sup>43)</sup>이 처음 보고한 이래 Sampson<sup>44)</sup>에 의해 임상 및 병리학적으로 하나의 독립된 질환으

로 정의되어 그동안 꾸준히 연구되어 왔으나 아직까지 이 질환의 병태 생리학적인 원인이나 치료 및 예방법이 정립되어 있지 않다.

자궁내막증의 병인을 설명하는 가설로 첫째, 월경시 월경 혈액 및 자궁내막 조직이 난관을 통해 역류하여 골반 내에 직접 착상한다는 착상설 (transplantation theory)과<sup>45)</sup> 둘째, 체강상피 (celomic epithelium)가 자극에 의하여 더 성숙된 조직인 자궁내막 조직으로 이상 분화하여 발생한다는 설(celomic metaplasia theory)<sup>46)</sup> 이 있으며 셋째, 내인성 생화학적 인자로 인해 미분화된 복강세포가 자궁 내막 조직으로 유도된다는 유도설(induction theory)<sup>47,48)</sup> 등이 제시되고 있다.

이런 가설들은 자궁내막 세포들이 어떻게 자궁 바깥부위에 도달할 수 있는가를 설명할 수는 있지만, 어떤 여성은 자궁내막증이 발생되고 다른 여성은 발생되지 않는가에 대한 개인차를 설명하지는 못한다<sup>49)</sup>.

실제로 월경을 하는 대부분의 여성에



서 난관을 통한 월경혈의 복강 내 역류가 관찰되지만<sup>50)</sup> 자궁내막증은 일부 소수에서만 발생한다. 이러한 차이를 설명하는 기전으로 개개인의 유전적 성향과 면역학적 민감성의 차이가 대두되어 이에 대한 많은 연구가 진행되고 있다. 즉 이론적으로 월경 중 복강 내로 들어온 자궁내막조직은 대부분의 여성에서 오물 수집 및 처리계(gardage collection and disposal system, GCDS)을 통하여 제거되는데, 자궁내막 조직 양이 너무 많거나, 복강 내 조직양이 적을 지라도 면역계의 이상으로 GCDS가 제대로 작동되지 못하는 경우 자궁내막증이 발생한다고 가정할 수 있다<sup>51)</sup>.

그러나 자궁내막증의 발생이 유전적으로 불완전한 면역계 때문에 생긴 결과인지, 아니면 정상 면역계가 역행성 생리 혈류에 있는 자궁내막 세포의 면역학적인 자극으로 인해 활성화되는지는 아직까지 잘 알려져 있지 않다.<sup>49)</sup>

그러나 최근 자궁내막증의 발병과 진행에 비정상적인 면역작용이 관여한다는 가설 제시되고 있다.<sup>7,8)</sup> 즉 자궁내막증 환자에서 면역기능의 변화가 알려져 있고, 자궁내막증의 외과적 혹은 내과적 치료 후 면역기능의 변화가 보고 되어 면역 기능의 변화가 자궁내막증의 병인론에 중요한 역할을 하는 것으로 사료된다<sup>9,10)</sup>.

한의학에서는 자궁내막증에 나타나는 특징적인 증상들로 미루어 보아 골반내의 離經之血인 瘀血의 개념으로 인식할 수 있고, 병증과 관련해서는 痛經, 少腹痛, 崩漏, 久瀉, 經行吐衄, 經行血咳 등 연관된 질환으로 검토되고 있다<sup>18-21)</sup>. Sampson의 학설인 월경혈의 역류로 자궁

내막증이 발생한다는 이론에 따르면 주요 병기를 瘀血로 이해할 수 있지만 근래에 대두되는 면역학적 이상과도 연관된 병인으로 인식하여 溫經散寒, 益氣通陽調經, 活血祛瘀의 효능이 있는 溫經湯을 선택하여 본 실험을 시행하였다<sup>22-25)</sup>.

溫經湯은 漢代 張<sup>26)</sup>의 《金匱要略·婦人產後病脈證并治》에 처음으로 收載된 이래, 부인과의 經·帶·胎·産의 제반 질환에 광범위하게 활용되고 있다. 溫經湯의 溫經은 溫이 위주가 되어 溫中寓補 補中兼滑함으로 溫經이라 하였고, 기혈을 溫養하여 經水를 조리한다는 의미를 내포하고 있으며 衝任이 虛寒하여 瘀血이 阻滯된 所致로 생기는 제반 증상에 사용되는 대표적 처방이 溫經湯이다<sup>27-31)</sup>.

《金匱要略》<sup>26)</sup>의 溫經湯과 《婦人大全良方》<sup>37,38)</sup>의 溫經湯은 차이가 있다. 즉 《金匱要略》의 溫經湯은 陰虛內熱로 인한 虛證이 있기 때문에 衝任이나 胞宮의 寒證 중에서 虛寒을 치료하는데 주로 사용되어 온 반면<sup>30)</sup> 《婦人大全良方》의 溫經湯은 衝任 胞宮의 寒證 중에서 實寒으로 인한 臍腹作痛과 脈沈緊의 증상이 나타나는 경우를 治療하였다<sup>3)</sup>. 즉 《婦人大全良方》에서는 《金匱要略》의 溫經湯에서 吳茱萸, 阿膠, 生薑, 半夏, 麥門冬이 빠지고, 蓬朮, 牛膝을 가미하여 서로 처방의 구성이 다르다.<sup>33)</sup>

《婦人大全良方》의 溫經湯의 구성은 當歸, 川芎, 白芍藥으로 活血養血하고, 蓬朮, 牡丹皮, 牛膝로 活血祛瘀하고, 人蔘, 桂心으로 溫經散寒하여 전체적으로 活血祛瘀, 溫經散寒, 益氣通陽調經의 효능을 가진다<sup>52)</sup>. 또 溫經湯을 약리학적으로 이해하면 健脾, 鎮痛, 鎮靜, 鎮痙, 血

管擴張 작용이 있는 방제이므로<sup>23,27-31)</sup> 이에 저자는 宋代의 《婦人大全良方》의 濇經湯을 선택적으로 증량하여 본 실험에 투여하였다.

濇經湯에 대하여 노<sup>32)</sup>는 골다공증에 대한 예방효과에 대하여, 최<sup>33)</sup>는 적출 자궁근에 대한 鎮痛, 鎮痙효과에 대하여, 김<sup>34)</sup>은 월경통의 효능에 대하여, 권<sup>35)</sup>은 난소를 적출후 자궁에 미치는 영향에 대하여 연구보고 하였다.

자궁내막증은 오<sup>36)</sup>의 血府逐瘀湯이 자궁내막증 백서에 미치는 영향에 관한 보고뿐이어서 이에 저자는 濇經湯의 자궁내막증에 대한 효과를 살펴보고자 본 실험을 수행하였다.

이에 본 실험에서는 자궁내막증 유발 백서의 혈청내 호르몬과 자궁내막증과 상관 관계에서 염증과 더불어 면역학적인 인자를 규명하는 cytokine(TNF- $\alpha$ , IL-2, -4, -6과 -10)의 양을 분석하여 濇經湯과의 유의성을 살펴보고자 하였다.

먼저 백서의 장간막에 자가 이식된 자궁내막조직의 조직학적 소견 결과, 이식된 자궁내막 조직이 괴사되지 않고 혈관 분포가 이루어져 있으며, 정상 자궁내막 조직과 비교하여 일치된 조직학적 소견을 보여 성공적으로 이식이 수행되었음을 확인한 후에 濇經湯을 투여한 본 실험에 착수하였다.

약물투여 40일후에 자궁내막 이식조직을 육안적으로 관찰한 소견은 이식조직의 부위가 외견상으로도 확연하게 대조군에 비해서 거의 사라지고 흔적만 남아 있음이 확인되었으므로 이는 濇經湯이 자궁내막조직의 증식을 억제하는 것으로 사료된다.

progesterone은 임신에 중요한 역할을

하며 estrogen에 의존한 증식과 염증을 억제하는 역할을 한다<sup>53-55)</sup>. progesterone의 수용체에 의한 자궁조직에 대한 항염증작용과 증식억제작용은 이미 여러 논문에서 기술된 바 있다<sup>56-58)</sup>. progesterone이 효과적으로 작용하지 못하면 자궁내막증은 증가하므로, 자궁내막증을 감소시키는데 꼭 필요한 물질이다. 따라서 progesterone이 없거나 적은 상태에서는 estrogen에 의한 자궁내막증의 발병소인이 증가한다. 결국 인간의 자궁내막증의 억제는 충분한 양의 제 기능을 하는 progesterone이 있는지에 의해 좌우된다.

estrogen은 자궁내막의 사이즈를 증가시킨다. estrogen에 의한 자궁내막증의 증가는 progesterone에 의해 억제된다<sup>59)</sup>. 결국 progesterone과 estrogen의 혈청내 양을 측정함으로써 자궁내막증의 유발 가능성을 확인 할 수 있으며 본 실험에서는 생물학적 활성이 가장 강하고 난소에서 주로 생성되는 estradiol을 측정하였다. 본 실험에서 혈청 내 progesterone함량은 대조군에 비해 실험군에서 유의한 차이를 나타내지 않았으나 estradiol은 실험군에서 유의한 감소를 나타내었다. 이러한 결과로 볼 때 濇經湯은 자궁내막증의 증식과 염증을 증가시키는 estradiol의 양은 감소시키고 estradiol을 억제하는 progesterone의 양은 변화가 없었으므로 자궁내막증의 증식을 억제하는 효능이 있음을 알 수 있다.

자궁내막 상피세포는 steroid 호르몬의 영향하에서 interleukin 및 기타 cytokine을 분비한다는 사실이 확인 되었다<sup>60)</sup>. 이러한 사실을 통해 면역기능의 이상은 자궁내막증의 병리, 생애 및 치료 등

에 있어 고려되어야 할 중요한 인자로 인지되고, 여러 가지 interleukin들이 자궁내막증과 밀접한 관련이 있는 것으로 추정하고 있다<sup>61)</sup>.

cytokine은 여러 가지 세포성 면역을 발현시키는 작용 물질로서, 혹은 체액성 면역에 있어서 그 조절기능에 관여하는 작용물질로서 주목을 받고 있으며 그 대부분은 직접적이거나 간접적으로 감염이나 종양에 대한 생체방어 기구에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀지고 있다<sup>11,12)</sup>.

cytokine은 용해성 세포 증재자로서 성장의 조절, 활성 및 화학주성 등을 포함한 다양한 생물학적 기능을 갖는 물질로 단핵구 등에서 분비되며 자궁내막증과도 연관된다고 알려져 있고, 그 각각에 따른 농도 및 활성과 자궁내막증과의 관계에 대한 연구가 진행되어 왔다. IL-1, -6, -8, TNF- $\alpha$ , monocyte-chemoattractant protein(MCP)-1과 interferon(INF)- $\gamma$  등은 자궁내막증 여성의 복강액에서 증가되어 있으며 이들 cytokine들이 질병의 진행에 연관성이 있을 것이라고 보고되고 있다<sup>62)</sup>.

최근 연구에 의하면 IL-1, -2, -4, -6과 -10가 자궁내막증의 병인으로 밝혀졌고<sup>13-17)</sup>, TNF- $\alpha$ 가 자궁내막증의 병인에 기인한다고 보고한 보고도 있다<sup>14)</sup>

TNF- $\alpha$ 는 활성화된 대식세포에서 주로 생성되는 cytokine으로서 면역체계, 염증 및 세포분화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있고<sup>63)</sup>, 자궁내막증 환자의 혈액과 복강액에서 그 농도가 증가하는데 이는 활동성 병변을 가진 여성에서 골반 내 대식세포의 수가 증가했음을 반영한다<sup>64)</sup>. 또 TNF- $\alpha$ 는 배양된 자

궁내막 상피세포로부터 생산된 프로스타글란딘의 양을 증가시키고 배양된 기질세포가 중피세포에 부착되는 것을 촉진시키는 것으로 보여 진다. 이런 근래의 발견은 복강액 TNF- $\alpha$ 의 존재가 이식 조직들이 형성되도록 하면서 떨어져 나온 자궁내막조직이 복막에 부착되는 것을 촉진시킬 것이라고 생각한다. 여러 연구자들은 자궁내막증 환자의 복강액에서 TNF- $\alpha$ 의 농도가 상승되었고 이러한 높아진 농도가 병의 단계와 상관이 있다는 것을 증명하였다<sup>65)</sup>.

혈청 내 TNF- $\alpha$ 는 대조군에 비해 실험군은 유의한 감소를 나타내었다. 이러한 결과로 볼 때 아마도 溫經湯이 자궁내막증 유발로 증가되었던 TNF- $\alpha$ 의 농도를 유의하게 감소시킨 것으로 추론할 수 있다.

IL-2는 백혈구의 성장과 분화의 유도를 억제하여 염증과 면역반응을 조절하는데 자궁내막증의 증식, 분비작용 및 고사 등을 유도하며, 또한 생체방어와 조혈에 중요한 역할을 수행하고 있다. 각종 cytokine을 생산하는 helper T 세포증식을 촉진하는 것으로 면역응답능을 제어하는 IL-2는<sup>66-70)</sup> 본 실험에서 대조군과 실험군간의 유의한 차이는 보이지 않았다.

IL-4는 IgE의 합성을 증가시키고 세포 내에서 IgE수용체의 발현을 증가시켜 IgE의 농도를 증가 시키고 염증성 cytokine 생산을 억제하기 때문에 항염증성 cytokine으로서 역할이 주목되고 있다<sup>70)</sup>. 본 실험에서 실험군이 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내었다. 이러한 결과로 볼 때 자궁내막증에서 증가된 IL-4를 溫經湯이 유의하게 감소시킨 것으로 생

각할 수 있다.

IL-6는 감염, 염증성 질환, 악성 종양 및 외상 등에서 초기 반응의 매개체로 여겨지며<sup>71-74)</sup>, 외상이나 감염 등에서 숙주의 방어 기전에 중요한 역할을 한다<sup>72, 73)</sup>. 그러나 염증시에 과잉으로 생산되므로 그 병태 형성에 관계하는 것이 추측되고 있다<sup>70)</sup>. 본 실험에서 IL-4는 두 군간에 유의한 차이를 나타내지 않았다.

IL-10는 IL-6와 TNF- $\alpha$  생산을 억제하는 항염증성 cytokine으로서 면역담당세포들의 억제기능을 가지는 것으로 알려져 있다<sup>70,75)</sup>. 본 실험에서 실험군은 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내었다. 이러한 결과로 볼 때 溫經湯이 IL-10를 유의하게 증가시켜 자궁내막조직의 증식을 억제할 수 있음을 확인할 수 있었다.

이상의 결과를 종합해 볼때, 溫經湯이 자궁내막증 유발 백서에 대해 육안적 소견상 확연히 이식된 자궁내막조직이 거의 사라지고 흔적만 남아 있음을 확인할 수 있었고, 혈청 분석에서도 estradiol, TNF- $\alpha$ 와 IL-4는 유의한 감소를, IL-10는 유의한 증가를 보였으며, progesterone, IL-2와 IL-6의 함량은 유의성있는 변화가 없었다. 이는 溫經湯이 자궁내막조직의 증식을 억제할 수 있음을 의미한다고 할 수 있다.

앞으로 자궁내막증의 병기와 경중에 따른 cytokine의 농도 변화와 치료의 유의성과 연관성에 대한 연구가 더 필요하리라 생각되며, 실험결과로 볼 때 자궁내막증에 대한 연구뿐만 아니라 나아가 한의학의 두드러진 특징 중 하나인 면역력을 증가 시키는 방법의 연구도 병행되어야 할 것으로 사료 된다.

## V. 結 論

溫經湯이 백서의 자궁내막증에 미치는 영향을 알아 보기위해 외과적인 방법으로 자궁내막증을 유발시키고 溫經湯을 경구 투여한 후 육안적 관찰 및 혈중 progesterone, estradiol 등의 호르몬과 TNF- $\alpha$ , IL-2, -4, -6 및 -10 등의 cytokine의 변화를 측정, 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 육안적인 소견상 이식된 자궁내막조직의 크기가 대조군에 비하여 실험군에서는 확연히 감소하였다.
2. 혈중 progesterone 함량은 대조군과 실험군에서 유의한 차이는 보이지 않았다.
3. 혈중 estradiol 함량은 실험군이 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내었다.
4. 혈중 TNF- $\alpha$  함량은 실험군이 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내었다.
5. 혈중 IL-2 함량은 대조군과 실험군간에 유의한 차이를 보이지 않았다.
6. 혈중 IL-4 함량은 실험군이 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내었다.
7. 혈중 IL-6 함량은 대조군과 실험군에서 유의한 차이를 나타내지 않았다.
8. IL-10 함량은 실험군이 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내었다.

자궁내막증을 유발시킨 백서의 溫經湯 실험군은 이식된 자궁내막조직이 거의 사라지고 흔적만 남아 있음을 확인할 수 있었고, 혈청 분석에서도 estradiol, TNF- $\alpha$ 와 IL-4는 유의한 감소를, IL-10는 유의한 증가를 보여 溫經湯이 자궁내막조직의 증식을 억제하는데 효과가 있을 것으로 사료된다.

- 투 고 일 : 2006년 01월 25일
- 심 사 일 : 2006년 01월 31일
- 심사완료일 : 2006년 02월 07일

## 參考文獻

1. Katayama KP et al. Computer analysis of etiology and pregnancy rate in 636 cases of primary infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;135(2):207-209
2. Jonatan S. Berek, Eli Y. Adashi, Paula A. Hillard. *Novak's Gynecology.* 12ed Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins. 1996;403,406,887-915
3. 대한산부인과학회. *부인과학 제3판.* 서울: 칼빈서적. 1977;566-597
4. Howard W et al. Burnett. *Novak's Textbook of Gynecology.* 11thed. Williams and Wilkins. 1988;303
5. Paucrstein CJ, *Clinical presentation and diagnosis in endometriosis: contemporary concepts in clinical management.* Philadelphia: JB Lippincott. 1989;130-131
6. J.C.R. Silva. Development of an experimental model of endometriosis in rabbits. *International Congress Series* 1271. 2004;248-251
7. Dmowski WP, Steele RW, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;141(4):377-83
8. Giudice LC, Tazuke SI, Swiersz L. Status of current research on endometriosis. *J Reprod Med.* 1998;43:252-62
9. Hsu CC, Lin YS, Wang ST, Huang KE. Immunomodulation in women with endometriosis receiving GnRH agonist. *Obstet Gynecol.* 1997;89(6):993-998
10. Wu MY et al. The suppression of peritoneal cellular immunity in women with endometriosis could be restored after gonadotropin releasing hormone agonist treatment. *Am J Reprod Immunol.* 1996;35:510-516
11. 김광혁. Cytokine과 그 역할. *Life Science.* 1993;3(3):136-142
12. 최두석 등. 자궁내막증 여성에서 GnRH Agonist 투여 후 말초혈액내 Cytokine 농도의 변화 양상에 관한 연구. *대한산부회지.* 1999;42(5):1030-1034
13. Juha Punnonen et al. Increased levels of IL-6 and IL-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(5):1522-1526
14. Ho HN et al. Decrease in interferon gamma production and impairment of T-lymphocyte proliferation in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(5):1236-1241
15. Koch AE et al. Interlukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science.* 1992;258:1798-801
16. Braun DP et al. Spontaneous and induced synthesis of cytokines by peritoneal blood monocytes in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 1996;65:1125-1129
17. Jeffrey A et al. Interferon gamma and interleukine-6 in peritoneal fluid and macrophage-conditioned media of

- women with endometriosis. AJRI. 1994;32:180-3
18. 한의부인과학 편찬위원회. 한의부인과학 상권. 서울: 정담출판사. 2001;186-188
  19. 邵麗黎, 買彩鳳主編. 女病診療全書. 北京: 中國醫藥科技出版社. 2000;401-432,661-664
  20. 張玉珍主編. 新編中醫婦科學. 北京: 人民軍醫出版社. 2001;391-399
  21. 김동일, 이동규, 이태균. 자궁내막증의 한의학적치료에 관한 연구. 대한한방부인과학회지. 2002;14(2);126-143
  22. 張介賓. 景岳全書, 臺北: 施風出版社. 1972;634
  23. 上海中醫學院: 婦產科學(新編中醫學教材), 香港: 商務印書官. 1983;76-84
  24. 王肯堂. 女科準繩, 臺北: 集文書局. 1971;73-77
  25. 江克明. 方劑大辭典, 서울: 醫聖社. 1991;1142-1143
  26. 張 機. 金匱要略方論, 北京: 人民衛生出版社 1982;55
  27. 張豐強. 中醫名方應用大全(現代方證學), 北京: 中醫藥學科技出版社. 1992;439-445
  28. 唐興歸. 中醫方劑問題, 湖南: 湖南科學技術出版社. 1981;216-217
  29. 巴坤杰. 方劑學問難, 安徽: 安徽科學技術出版社. 1986;139-141
  30. 김연도 등. 溫經湯에 관한 文獻的 考察: 한국한의학회연구원논문집. 1996;2:146-176
  - 31 김철원. 부인과에서 활용되고 있는 溫經湯에 대한 연구. 대한한방부인과학회지. 1998;11(1):251-265
  32. 노성택, 김인락. 난소적출로 유발한 흰쥐골다공증에 대한 溫經湯의 예방효과. 대한본초학회지. 2000;15(1):129-136
  33. 최금호, 김철원, 유심근. 溫經湯이 동물실험의 진통, 진경 및 적출 자궁근에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 1996;9(1):27-39
  34. 김철원. 溫經湯의 효능에 대한 실험적 연구. 대한한의학회지 1994;15(2):269-280
  35. 권차남, 이인선. 溫經湯이 난소를 적출한 흰쥐의 자궁에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2001;14(2):56-68
  36. 오규석, 홍영옥, 이태균. 혈부축어탕이 자궁내막증 백서에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1997;18(2):273-282
  37. 陳自明著, 金瞳一, 吳洙錫, 李泰均譯. 婦人大全良方. 서울: 광산출판사. 2003;109-111
  38. 陳自明. 婦人良方大全. 臺北: 文光圖書公司. 1975;(一卷):22, 42. (十九卷):2, (二十一卷):5, (二十二卷):15
  39. Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. Fertil Steril. 1981;44:684-694
  40. 김동호 등. 자궁내막증 발생에 있어서의 환경적 인자에 관한 연구. 대한산부인과학회지. 1998;41(3):746-756
  41. 구병삼, 김 탁, 김영태. 자궁내막증 환자에 있어서 GnRH agonist(Nafarelin Acetate)의 치료 효과, 대한산부회지. 1992;35(12):1759-1767
  42. Acosta AA et al. A proposed classification of pelvic endometriosis. Obstet Gynecol. 1973;42:19
  43. Russell WW. Aberrant portions of the mullerian duct found in an ovar

- y. Bull Johns Hopkins Hosp. 1899;10:8
44. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol. 1927;14:422
45. Sampson JA. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. Am J Obstet Gynecol. 1925;10:649-68
46. Meyer R. Über den stauung der frage der adenomyosites adenomyoma in allgemeinen und adenomyonieritis sarcomastosa. Zentralblatt für Gynäkologie. 1919;36:745-52
47. Levander G. Normann P. The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. Acta Obstet Gynecol Scand. 1955;34:366-98
48. Merrill JA. Endometrial induction of endometriosis across millipore filters. Am J Obstet Gynecol. 1966;94:780-89
49. 최두석 등. 자궁내막증 환자의 말초 혈액 및 복강액에서의 면역세포 아형과 cytokine 농도의 특성. 대한산부회지. 1998;41(12):2980-2985
50. Halme J et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. Obstet Gynecol. 1984;64:151-54
51. Evers JH. The immune system in endometriosis : Introduction. The current status of endometriosis. 1st ed, New York: the Parthenon Publishing group. 1993;223-30
52. 임은미. 여성본초학. 서울: 전국의학. 2005;13-19, 27-32, 69-77, 286-288, 323-325, 338-340, 363-365
53. Winkel CA. Scialli AR. Medical and surgical therapies for pain associated with endometriosis. J Womens Health Gend Based Med. 2001;10:137-162
54. Brisken C et al. Essential function of Wnt-4 in mammary gland development downstream of progesterone signaling. Genes & Dev. 2000;14:650-654
55. Said TK et al. Progesterone, in addition to estrogen, induces cyclin D1 expression in the murine mammary epithelial cell, in vivo. Endocrinology. 1997;138:3933-3939
56. Lydon JP et al. Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities. Genes & Dev. 1995;9:2266-2278
57. Tibbetts TA, Conneely OM, O'Malley BM. Progesterone via its receptor antagonizes the pro-inflammatory activity of estrogen in the mouse uterus. Biol Reprod. 1999;60:1158-1165
58. Tibbetts TA et al. Mutual and intercompartmental regulation of estrogen receptor expression in the mouse uterus. Biol Reprod. 1998;59:1143-1152
59. Zoguan Fang et al. Intant progesterone receptors are essential to counteract proliferative effect of estradiol in a genetically engineered mouse model of endometriosis. Fertility and Sterility. 2004;82(3):673-678
60. Jacobs AL et al. Secretion and hormonal regulation of IL-6 production by mouse uterine stromal and polarized epithelium cells culture in vitro.

- Endocrinology. 1992;131(3):1037-1046
61. 이동목 등. interleukin-2가 자궁내막 층에 미치는 영향. Korean J Immunol. 1999;21(2):2-6
  62. Khorram O et al. Peritoneal fluid concentrations of cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis. Am J Obstet Gynecol. 1993;169:1545-1549
  63. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokine: in Sites DP, Terr AI(eds): Basic and Clinical immunology, ed 7. East Norwalk, Appleton & Lange. 1991;156:78-100
  64. Halme J, Becker S, Haskill S. Altered maturation and function of peritoneal macrophage: A new hypothesis of endometriosis, Am J Obstet Gynecol. 1987;156: 783-789
  65. Dan I. et al. Immunobiology of endometriosis. Fertility and Sterility. 2001; 75(1):1-10
  66. Eun So Lee et al. A Study of interleukin-2 Activity in Behcet's Syndrome. Annal of Dermatology. 1991;3(1):5-11
  67. Oppenheim JJ et al. Lymphokine: their role in lymphocyte responses: properties of interleukin-1. Fed Proc 1982;41:257-262
  68. Stadler BM, Oppenheim JJ. Human interleukin 2: biological studies using purified IL-2 and monoclonal anti-IL-2 antibodies. Lymphokines. 1982;6:117-136
  69. Smith KA. Interleukin-2. Annu Rev Immunol. 1983;1:307-333
  70. 이귀녕, 권오현. 임상병리과일, 라신택: 의학문화사. 2003;717-729
  71. Navarro S et al. Regulation of the expression of IL-6 in human monocytes. J Immunol. 1989;142:4339-4345
  72. Helfgott DC et al. Multiple forms of IFN- $\beta$  2/IL-6 in serum and body fluids during acute bacterial infection. J Immunol. 1989;142:948-953
  73. Revel M. Host defense against infections and inflammations: role of the multifunctional IL-6/IFN- $\beta$  cytokine. Experientia. 1989;45:549-557
  74. Sehgal PB. IL-6: monoclonal pathophysiology. J Invest Dermatol. 1990;45:549-557
  75. Howard M, O'Garra A. Biological properties of interleukin-10. Immunol Today. 1992;13:198-200