

## 丹參이 子宮內膜症 白鼠에 미치는 영향

\*경원대학교 한의과대학 부인과학교실,

\*\*상지대학교 생명자원과학대학 생명산업학과

허윤\*, 임은미\*, 이은\*\*

### ABSTRACT

#### Effects of *Salviae Miltiorrhizae Radix* on Surgically Induced Endometriosis in Rats

Youn Heo\*, Eun-Mee Lim\*, Eun Lee\*\*

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

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

**Purpose** : *Salviae Miltiorrhizae Radix* is a herb with an effect on extravasated blood and is widely used in gynecology. This study examine. the effects of *Salviae Miltiorrhizae Radix* on endometriosis.

**Methods** : Rats with surgically induced endometriosis were administered *Salviae Miltiorrhizae Radix* for 40 days. The size of the ectopic uterine implants at the serosal wall and the concentration of progesterone, estradiol, TNF- $\alpha$  and IL-2, 4, 6 and 10 in the blood were examined and compared with the control group.

**Results** : The size of the ectopic uterine implants in the treated group was much smaller than that in the control group. The estradiol concentration was significantly lower in the experimental group than in the control group. The IL-10 level was significantly higher in the experimental group than in the control group. The TNF- $\alpha$  level was lower in the experimental group than in the control group but the difference was not significant. The progesterone, IL-2, 4, 6 levels were similar in the experimental and control groups.

**Conclusion** : These results indicate that *Salviae Miltiorrhizae Radix* reduces the size of ectopic uterine implants at the serosal wall and inhibits the growth of ectopic uterine implants. This suggests that *Salviae Miltiorrhizae Radix* is an effective treatment for endometriosis.

**Key words** : endometriosis, *Salviae Miltiorrhizae Radix*, progesterone, estrogen, cytokine

## I. 緒 論

자궁내막증은 자궁내막조직(선과 기질)이 자궁외 부위에 위치하는 것으로 정의되며, 가장 빈발하는 부위는 골반장기와 복막이다. 월경통, 성교통, 만성골반통을 야기시키며 임신능력을 저하시키는 것으로 알려져있다. 생식연령에 있는 여성의 3~10%, 불임 여성의 25~30% 정도에서 자궁내막증이 발견될 정도로 발생빈도가 높은 질환이다<sup>1)</sup>.

자궁내막증의 모든 경우를 설명할 수 있는 완벽한 병인론은 없으나 월경의 역류와 이로 인한 내막조직의 파종이 자궁내막증 발생의 주요인이다. 자궁내막증이 있는 여성의 복강액에는 대식세포 농도가 증가되어 있고 이러한 면역세포가 성장인자와 interleukin(IL)-2, -4, -6, -10, tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )등과 같은 cytokine을 조절, 분비함으로써 자궁내막증을 발생시키는 것으로 생각되고 있다<sup>1-8)</sup>. 또한 자궁내막증 환자의 경우 혈액내 progesterone 및 estradiol의 혈중농도의 변화가 보고되었다<sup>9,10)</sup>.

한의학에서는 자궁내막증의 병인을 瘀血로 보고 있다. 자궁내막증에 대한 한방의 변증논치는 기본적으로 내과적 치료에 기본을 두고 있으며, 치료의 목적은 동통의 완화와 임신을 가능케 하는데 있다<sup>11)</sup>.

자궁내막증에 대한 기존의 실험 연구로는 자궁내막증 白鼠에 血府逐瘀湯<sup>12)</sup>, 內膜1號丸<sup>13)</sup>을 투여한 연구가 있다. 모두 瘀血을 치료하는 처방을 이용한 실험이었으며 單味에 대한 연구는 없었다.

丹參(*Salvia Miltiorrhiza* BGE)은 대표적인 活血祛瘀藥으로 안신진정작용,

미세순환 개선, 손상조직세포의 재생 촉진, 항균소염작용, 항케양효과, 면역세포 증식 활성화, 항암효과 등이 보고된 본초이다<sup>14-18)</sup>. 著者は 丹參이 자궁내막증에 어떠한 효과가 있는 지 알아보기 위하여 외과적 방법으로 자궁내막증을 유발시킨 白鼠에 丹參을 투여한 후 자궁내막조직의 육안적 변화와 progesterone 및 estradiol 그리고 TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10의 혈중 함량을 관찰하여 유의한 결론을 얻었기에 보고하는 바이다.

## II. 實 驗

### 1. 실험동물 및 약재

#### 1) 실험동물

실험동물은 체중 200 $\pm$ 20g인 Splague-Dawley계의 성숙한 암컷 흰쥐(대한바이오링크, 한국)를 실험실 환경에 2주간 적응시킨 후 膣塗抹檢査를 통해 4-5일의 규칙적인 발정기를 가지는 16마리를 선택하여 사용하였다.

#### 2) 丹參의 조제 및 투여방법

본 실험에 사용된 丹參(*Salvia miltiorrhizae* Radix)은 丹參(*Salvia miltiorrhiza* BGE.)의 뿌리와 뿌리줄기를 건조한 것이다. 잘 건조된 丹參 400g에 증류수 4,000ml를 가하여 2시간 동안 전탕하였다. 얻어진 전탕액 중 상층액을 취하여 총 400ml가 되게 다시 감압 농축하여 실험에 사용하였다.

### 2. 실험방법

#### 1) 자궁내막증의 유도

Vernon과 Wilson<sup>19)</sup>의 방법으로 자궁내막증을 유발시켰다. 먼저 정상적인 생

식기능을 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 부위를 수술실로 묶었다. 이 후 조직을 절취하고 37℃ 생리식염수에서 자궁각 조각을 약 2×2mm의 조직편으로 잘라서 소장애 인접한 장간막에 자가 조직을 이식하였다. 복벽은 이식 후 소독하여 봉합하였으며, 매일 수술 부위를 소독하면서 물과 사료를 충분히 공급하여 주었다(Fig. 1, 2).

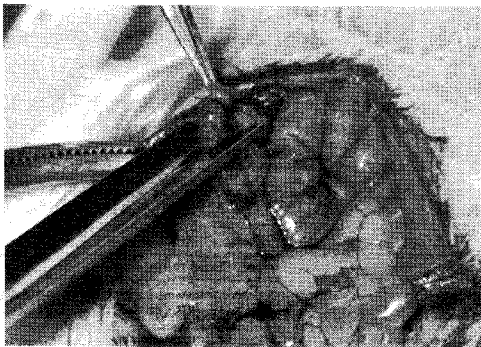


Fig. 1. Fragment of right uterine horns was incised after binding both side.

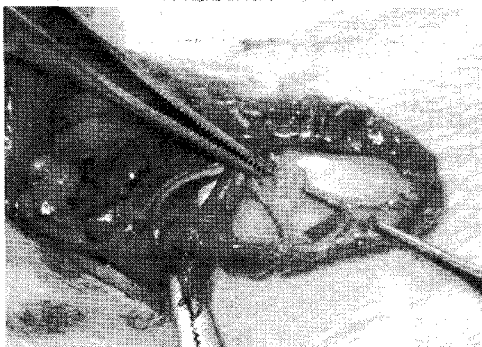


Fig. 2. Collected uterine tissue was implanted at the serosal wall of small intestine.

2) 자궁내막 이식 조직의 조직학적 검사

이식자궁내막의 정상적인 증식을 조직학적인 면에서 확인하고자 자궁내막증을 유도하는 수술을 실시하여 4주가 경과한 후, 무작위로 2마리를 선발하였다. 이식한 자궁내막 조직편을 채취한 후 10% Formalin (H·CHO)으로 조직을 고정한 후 formalin 색소와 고정액의 주성분을 제거하기 위하여 흐르는 물에 12시간 동안 씻었다. 이 후 70%부터 10% 간격으로 100%까지 1시간씩 alcohol 농도를 증가시키면서 dehydration시킨 후 xylene과 chloroform을 사용하여 clearing 시켰다.

이 후 Paraffin을 처리하여 embedding center의 warming chamber에서 60℃로 2시간 동안 방치하여 침투시키고 조직을 균등하게 잘라 냉각 후 냉동실에 보관하였다. 이를 4-5μm 두께로 자른 후, 박절된 조직을 붓으로 조심히 떼어내어 50% alcohol에 띄워 floating bath로 옮겨서 잘된 절편을 albumin이 얇게 발라진 slide 위에 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 이식 조직의 육안적 검사

대조군과 실험군을 각각 8마리로 나누어, 대조군은 생리식염수를, 실험군은 단삼 농축액을 매일 1회 1g/1ml/200g씩 경구투여하였다. 총 40일간 투여한 후 대조군과 실험군을 각각 두 마리씩 무작위로 선정하여 ether 마취 후 복강을 열고 장간막에 자궁내막조직이 이식된 부위를

찾아 크기의 변화를 사진촬영을 통해 확인하였다.

4) 혈중 progesterone 및 estradiol의 함량 측정

혈중 progesterone 및 estradiol의 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 125I로 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, USA)에서 1분간 측정하였다.

5) 혈중 cytokine의 함량 측정

TNF- $\alpha$  및 IL-2, IL-4, IL-6, IL-10의 정량은 시판 Kit(R&D system, inc. USA)를 이용하여, enzyme-linked immunosorbent assays(ELISA)법으로 정량하였다. microtiter plate에 각각의 단일 클론항체로 처리한 후 혈장을 용기에 옮겨 고정항체와 2-8°C에서 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/ml 이었고, 분석간 편차는 5%이하였다.

3. 통계처리

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

III. 結果

1. 자궁내막 이식 조직의 조직학적 검사 소견

정상자궁과 자궁내막 이식 조직을 비교 관찰한 결과 조직이 괴사되지 않고, 혈관분포가 이루어져 있으며, 정상자궁 조직과 일치되는 조직학적 소견을 보여 성공적으로 자궁내막증이 유발되었음을 알 수 있었다(Fig. 3, 4).

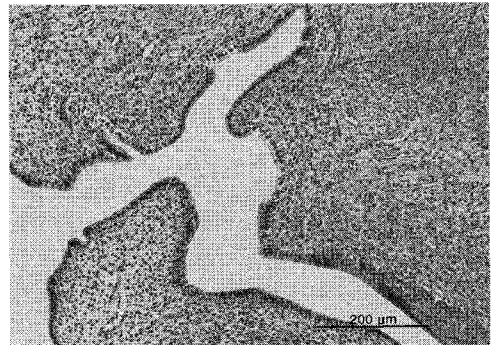


Fig. 3. Histological Observation of Normal Uterine Tissue by H-E stain.



Fig. 4. Histological Observation of Uterine Tissue in surgically induced Endometriosis by H-E stain.

2. 자궁내막 이식 조직의 육안적 검사 소견

대조군과 실험군의 자궁내막 이식 조

직을 육안적으로 관찰한 소견이다. 이식 조직의 부위가 외견상으로도 대조군에 비하여 거의 사라지고 흔적만 남아 있음을 알 수 있는데 이는 丹蔘이 자궁내막 조직의 증식을 억제하였음을 의미한다고 할 수 있다(Fig. 5, 6).



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

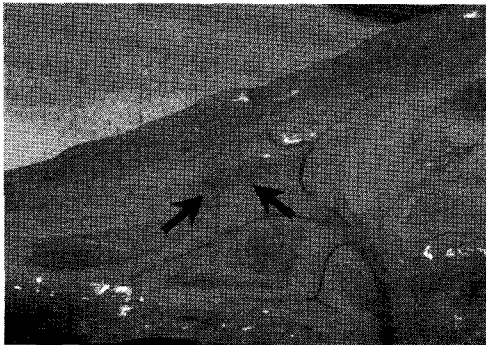


Fig. 6. ransplanted Uterine Tissue of Experimental group. Implanted uterine tissues of small intestine are almost disappeared compared with control group.

### 3. 혈중 progesterone의 함량변화

혈중 progesterone을 방사능 측정법으로 검사한 결과 대조군은 15.31±2.96 ng/ml를 나타내었고, 실험군은 14.97±1.23

ng/ml를 나타내어 두 군 간에 유의한 차이를 나타내지는 않았다(Fig. 7).

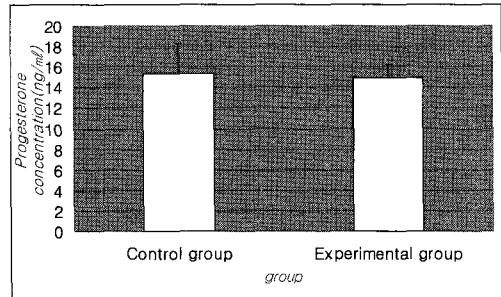


Fig. 7. Effect of Salviae Miltiorrhizae Radix on the Concentration of serum Progesterone in surgically induced Endometriosis Rats.

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline.

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Salviae Miltiorrhizae Radix.

### 4. 혈중 estradiol의 함량변화

혈중 estradiol을 방사능 측정법으로 검사한 결과 대조군은 53.01±5.77 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 23.93±4.11 pg/ml를 나타내어 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 8).

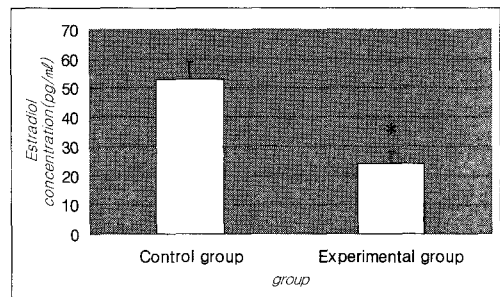


Fig. 8. Effect of Salviae Miltiorrhizae Radix on the Concentration of serum Estradiol in surgically induced Endometriosis Rats.

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline.

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Salviae Miltiorrhizae Radix.

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

5. 혈중 cytokine의 함량변화

1) 혈중 TNF- $\alpha$ 의 함량변화

혈중 TNF- $\alpha$ 를 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 22.56 $\pm$ 4.28 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 15.41 $\pm$ 4.93 pg/ml를 나타내어 대조군에 비하여 감소하였으나 통계학적으로 두 군 간에 유의한 차이를 나타내지는 않았다(Fig. 9).

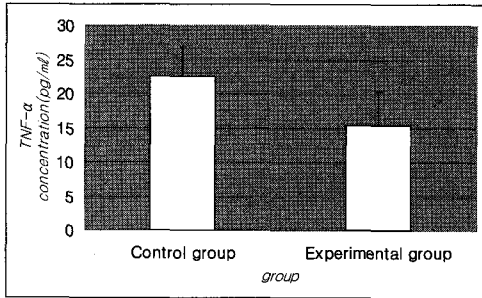


Fig. 9. Effect of Salviae Miltiorrhizae Radix on the Concentration of serum TNF- $\alpha$  in surgically induced Endometriosis Rats.

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline.

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Salviae Miltiorrhizae Radix.

2) 혈중 IL-2의 함량변화

혈중 IL-2를 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 46.18 $\pm$ 7.24 pg/ml를, 실험군은 38.24 $\pm$ 8.92 p/ml를 나타내어 두 군 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 10).

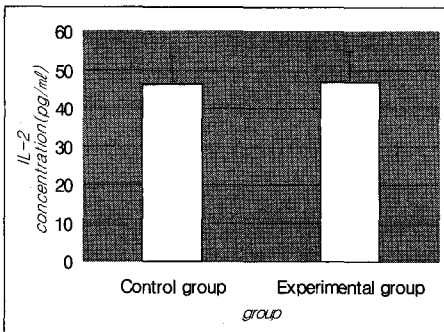


Fig. 10. Effect of Salviae Miltiorrhizae Radix on the Concentration of serum IL-2 in surgically induced Endometriosis Rats.

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline.

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Salviae Miltiorrhizae Radix.

3) 혈중 IL-4의 함량변화

IL-4를 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 35.34 $\pm$ 7.37 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 23.59 $\pm$  5.11 pg/ml로 유의한 감소를 나타내었다(Fig. 11).

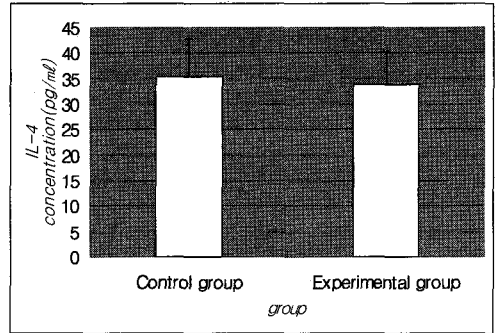


Fig. 11. Effect of Salviae Miltiorrhizae Radix on the Concentration of serum IL-4 in surgically induced Endometriosis Rats.

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline.

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered Salviae Miltiorrhizae Radix.

4) 혈중 IL-6의 함량변화

혈중 IL-6를 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 44.14 $\pm$ 8.28 pg/ml를, 실험군은 42.07 $\pm$ 9.83 pg/ml를 나타내어 두 군 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다(Fig. 12).

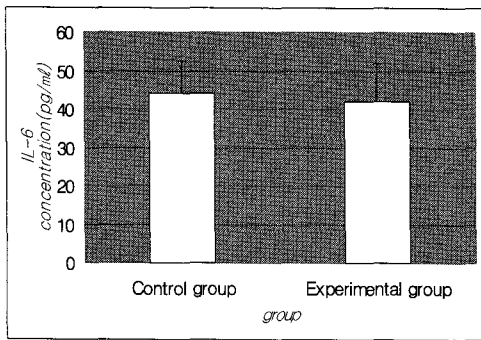


Fig. 12. Effect of *Salviae Miltiorrhizae Radix* on the Concentration of serum IL-6 in surgically induced Endometriosis Rats.

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline.

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered *Salviae Miltiorrhizae Radix*.

5) 혈중 IL-10의 함량변화

혈중 IL-10을 ELISA법으로 정량한 결과 대조군은 17.29±8.01 pg/ml를, 실험군은 29.41±6.96 pg/ml를 나타내어 두 군간에 유의한 차이를 나타내었다(Fig. 13).

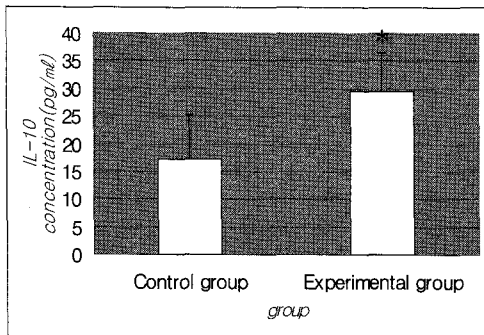


Fig. 13. Effect of *Salviae Miltiorrhizae Radix* on the Concentration of serum IL-10 in surgically Endometriosis Rats.

Control group: surgically induced endometriosis and administered normal saline.

Experimental group: surgically induced endometriosis and administered *Salviae Miltiorrhizae Radix*.

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

## IV. 考 察

자궁내막증은 자궁내막조직(선과 기질)이 자궁의 부위에 위치하는 것으로 정의되며, 가장 빈발하는 부위는 골반장기와 복막이다. 자궁내막증의 양상은 정상 골반강 내에 위치하는 몇 개의 작은 병소로부터 난관-난소의 해부학적 구조를 변형시키는 큰 자궁내막종이나 장, 방광, 요관을 침범하는 광범위한 유착에 이르기까지 매우 다양한 형태로 나타날 수 있다<sup>1)</sup>.

자궁내막증은 생식연령에 있는 여성의 3~10%, 불임 여성의 25~30% 정도에서 발견되며 골반통이나 불임을 호소하는 여성에서 20%에서 90%에 이르는 높은 유병률을 나타낸다<sup>1,20)</sup>. 우리나라의 경우 자궁내막증의 발생빈도는 개복수술을 한 환자 중 2.8~4.2%였고, 골반경을 한 환자 중 24.3%의 빈도를 보였다<sup>21-22)</sup>.

자궁내막증의 병인론에는 여러 이론들이 제시되었지만, 월경기간중 난관을 통한 월경혈의 역류로 인해 자궁내막세포가 복강 내로 착상되어 자궁내막증이 야기된다는 Sampson의 이식설이 가장 인정받고 있다. 이러한 월경혈의 역류는 70~90%의 여성에서 일어나지만 여성개개인마다 자궁내막증에 대한 감수성에 영향을 미치는 유전적 또는 면역학적 요인 때문에 자궁내막증 발생에는 차이가 나는 것으로 생각되고 있다<sup>1,20)</sup>.

자궁내막증의 주요 증상으로는 불임, 월경통, 성교통, 만성골반통 등이 있으나 많은 여성에서 무증상인 경우에도 자궁내막증이 있을 수 있다<sup>1)</sup>. 성인 여성에게 통증이 없는 월경이 수년 지속되다 월경통이 발생하면 이는 자궁내막증 가능성

을 시사한다. 국내연구에서 임상증상은 월경통 90.2%, 월경전 통증 80%, 성교통 29.2%, 배변시의 통증이 36.9%로 동통을 호소하는 경우가 대부분이었다<sup>21)</sup>.

진단적 복강경을 실시한 경우에 가임여성에서는 5.2%, 불임여성에서는 38.5%에서 자궁내막증이 진단되기 때문에 불임의 원인으로서 자궁내막증이 꼽히기도 하지만, 경미한 자궁내막증 환자에서는 임신율의 저하와 관계가 없는 것으로 보는 학자들도 많으며 아직 논란중이다<sup>1)</sup>. 국내 연구조사에서 자궁내막증에 불임증이 동반된 경우는 30.2%~49.2%로 일반적인 비율과 마찬가지로 높은 비율을 보여준다<sup>21,22)</sup>.

자궁내막증이 의심될 때 현재까지는 진단복강경이 가장 확실한 진단법이며, 양방의 치료법은 자궁내막증에 의한 병변 및 골반강 내의 유착을 복강경수술로 제거한 후에 개개인의 상태에 적합한 치료방침을 정하여 기대요법 및 약물요법을 시행하게 된다<sup>1)</sup>.

한의학은 자궁내막증의 병인을 瘀血로 보고 있다. 氣虛, 血寒, 血熱, 氣滯, 外傷, 出血 등은 瘀血을 형성할 수 있는 대표적인 요인이다<sup>1)</sup>. 자궁내막증에 대한 변증논치는 기본적으로 내과적 치료에 기본을 두고 있으며, 치료의 목적은 동통의 완화와 임신을 가능케 하는 데 있다<sup>23)</sup>. 보편적으로 자궁내막증에 따라 瘀血에 기준한 寒凝血瘀, 氣滯血瘀, 氣虛血瘀, 熱鬱血瘀 등으로 변증시치하고있다<sup>11,23)</sup>.

한편 張은 《景岳全書·婦人規·血癥》에서 血癥은 瘀血이 留滯하여 형성된 것으로 여성에만 있는 질환이며, 이 질환을 유발하는 병인은 여러 가지가 있지만 결국은 血行이 있을 때 일부 血이

완전히 빠져나가지 못하고 거슬러 올라감으로써 이것이 날로 쌓여서 癥을 형성하게 된다고 보았다. 이는 자궁내막증의 Sampson학설과 유사점이 매우 높다<sup>23)</sup>.

본 실험에 사용된 丹參(*Salvia Miltiorrhizae Radix*)은 대표적인 活血祛瘀 약물로 唇形科(唇形科 : 꿀풀과)에 속한 다년생초본인 丹參(*Salvia Miltiorrhiza* BGE)의 뿌리와 뿌리줄기를 건조한 것을 말한다. 氣味가 苦·微寒無毒하고 心, 肝經으로 歸經하며 活血祛瘀, 涼血消癰, 除煩安神하는 효과가 있다. 月經不調, 經閉痛經, 癥瘕積聚, 胸腹刺痛, 瘡瘍腫痛, 心煩不眠, 肝脾腫大, 絞心痛瘀 치료에 활용된다. 특히 부인과질환에 많이 응용되는데 이는 丹參의 효능이 祛瘀生新하여 活血시키므로 通經하게 되어 모든 血瘀의 證을 치료하기 때문이다<sup>14)</sup>.

丹參의 성분은 tanshionine I·IIA·IIB, dihydrotanshionone, cryptotanshionone, methylanshionate, methylene tanshiquinone 및  $\beta$ -sitosterol 등이 밝혀졌으며, 최근에는 丹參이 간비종대, 관상동맥경화성 심장병, 고혈압, 혈전폐색성 맥관염에 좋은 효과가 있다고 밝혀졌다<sup>14)</sup>. 연구보고에 의하면 중추신경계를 억제하므로 안신진정작용이 있으며 그 효능이 진정안정약과 유사한 것으로 나타났다. 실험적 골절의 치유를 촉진시키고 국부의 미세순환을 개선하고 손상된 조직세포의 재생을 촉진시키는 작용이 있으며, 요오드 성분을 함유하고 있어 갑상선 종대에 일정한 치료효과가 있다<sup>24)</sup>. 이외에도 항균소염작용, 항괴양효과, 면역세포의 증식을 활성화 시키는 작용, 항암효과, 지혈 증 및 죽상동맥경화증의 형성 억제작용 등이 보고되었다



15-18)

자궁내막증과 관련한 한의학계의 연구로는 김 등<sup>25,26)</sup>, 엄 등<sup>27)</sup>이 자궁내막증을 瘀血로 辨證하여 理氣活血 약물 위주로 치료한 자궁내막증 치험례가 있고, 血府逐瘀湯<sup>12)</sup>, 內膜1號丸<sup>13)</sup>이 유발된 자궁내막증에서 모두 자궁내막이식편을 축소 내지 소실시킴을 밝혔다. 또한 이 등<sup>28)</sup>은 內膜II號丸의 Phospholipase A<sub>2</sub> 활성 억제능에 관한 실험연구를 통해 자궁내막증의 疼痛에 대한 內膜II號丸의 효과를 증명하였다. 이와 같이 活血祛瘀에 목표를 둔 처방으로 실험한 연구는 있었으나, 活血祛瘀 단일 약물이 자궁내막증 치료에 어떠한 역할을 하는 지에 대한 실험은 없었다. 이에 著者는 대표적 活血祛瘀藥인 丹參이 자궁내막증에 어떠한 효과가 있는 지 직접 알아보기 위하여 자궁내막증 白鼠에 丹參을 투여하여 효과를 분석하였다.

앞서 언급하였듯이 최근 자궁내막증의 발병과 진행에 면역작용이 관계한다는 보고가 나오고 있다. 자궁내막증의 조직도 정상 자궁내막조직과 마찬가지로 estrogen, androgen, progesterone 수용체를 지니 호르몬에 대한 반응에 있어 정상자궁내막과 유사한 반응양상을 나타내므로 내분비학적 호르몬인자와 밀접한 관계가 있음을 알 수 있다<sup>23)</sup>. Estrogen은 이소성 자궁내막 조직의 성장과 발육에 밀접하게 관여되며 자궁내막증의 크기를 증가시킨다. 환자에게 GnRH agonist를 투여하면 estrogen 수치를 떨어뜨림으로써 자궁내막증 조직을 퇴축시키는 것을 확인할 수 있다. 반면 progesterone은 estrogen에 의존한 자궁내막증의 증식과 염증을 억제하는 역할을 한다<sup>1,9,10,20)</sup>. 이

에 본 연구에서는 estradiol과 progesterone의 함량을 검사하여 자궁내막증의 억제여부를 판별하는데 참고로 삼았다.

혈중 progesterone은 대조군과 실험군 간에 유의한 차이가 없었고, estradiol은 실험군이 대조군에 비해 유의하게 낮게 나왔다.

또한 자궁내막증의 병인병기를 밝히는 연구에서 여러 cytokine(TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10)이 자궁내막증의 생성과 유지, 증상발현에 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. TNF- $\alpha$ 는 면역반응이나 염증반응을 촉진하는 작용이 있는데, 소위 생체방어에 중요한 역할을 담당하는 cytokine이며, IL-2는 T림프구, NK 세포, killer T세포 활성화, B 세포 증식이나 분화에 관여한다. IL-4는 B세포의 증식에 관여하며, 단핵구·macrophage계 세포에서 염증성 cytokine 생산을 억제하기 때문에 항염증성 cytokine으로서의 역할이 주목되고 있다. IL-6는 생체의 항상성 유지에 깊이 관여하고 있으며, 염증시 과잉으로 생산되므로 그 병태 형성에 관계하는 것으로 추측되고 있다. IL-10은 T, B세포 등에 대하여 다양한 활성이 있는데, 특히 단핵구·macrophage계 세포의 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  생산을 억제하는 것으로 항염증성 cytokine으로서의 역할이 주목되고 있다. 이러한 여러 cytokine은 생체의 항상성 유지에 불가결하지만 염증 같은 질환에서는 과잉으로 생산되어 병태 형성에 관여하기도 한다<sup>29)</sup>.

자궁내막증 환자의 복강액이나 혈액에서 각 cytokine을 분석한 결과 TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6의 함량이 증가하고

IL-10의 함량은 정상인에 비해 감소되어 있는 것이 보고 되었다<sup>2-8)</sup>. IL-6와 IL-10는 학자에 따라 상반된 결과<sup>4,6)</sup>를 보고한 경우도 있다. 이 등<sup>4)</sup>은 자궁내막증 환자의 복강액에서 세포매개성 면역변화로 IL-6는 증가하고 IL-10은 감소하여 자궁내막증의 생성과 진행, 증상발현에 관여한다고 보고했으나 전 등<sup>6)</sup>은 자궁내막증 환자의 복수내에서 IL-6와 함께 IL-10의 농도가 증가되어 있다고 보고하였다. 전 등<sup>6)</sup>은 이것을 대식세포 등의 증가와 활성화에 의해서 IL-6가 증가된 후 이에 대한 반대반응으로 IL-10이 증가된 것으로 해석하였다.

본 실험에서는 실험군의 이식조직의 부위가 대조군에 비하여 거의 사라지고 흔적만 남아 있음을 관찰할 수 있었다. 이는 丹參이 자궁내막조직의 증식을 억제하였음을 의미한다.

혈중 TNF- $\alpha$  함량은 실험군이 대조군에 비하여 비교적 낮았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

혈중 cytokine을 정량한 결과 IL-10 함량이 실험군이 대조군에 비해 유의하게 높게 나왔을 뿐 IL-2, IL-4, IL-6의 함량은 모두 두 군 간에 유의한 차이를 나타내지 않았다.

Estradiol과 IL-10을 제외한 나머지 검사결과에서 실험군과 대조군 간에 유의한 차이가 나지 않았다. 그러나 자궁내막증의 진단에서 복강경 검사가 진단의 요점이 되듯이, 육안적인 소견상 자궁내막조직의 증식이 억제된 것이 우선 의미 있는 결과라고 보여진다. 자궁내막의 증식을 촉진하는 estradiol의 함량은 丹參을 투여한 군에서 보다 낮게 나와 자궁내막 증식이 억제된 것으로 보여지며,

TNF- $\alpha$ 는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않으나 丹參을 투여한 군에서 TNF- $\alpha$ 가 30%가량 낮게 나와 자궁내막조직의 증식억제가 반영된 것으로 보여진다. IL-10은 丹參을 투여한 군에서 유의하게 함량이 높게 나왔으며 IL-10이 증가하면서 자궁내막조직의 증식이 억제된 것으로 보여진다.

본 실험에서는 실험군의 TNF- $\alpha$  함량이 비교적 낮게 나왔으나, 다른 실험<sup>30)</sup>에서는 단삼투여군에서 TNF- $\alpha$ 가 높게 나와 丹參이 TNF- $\alpha$  생산을 항진시키는 것으로 보인다는 반대되는 연구결과도 있어 앞으로 더 많은 연구가 필요한 것으로 보여진다.

최근에는 호르몬이나 cytokine의 작용 뿐 아니라 각 호르몬과 cytokine의 수용체도 자궁내막증의 성장과 억제에 일정한 역할을 하는 것으로 밝혀지고 있어, 향후 자궁내막증 치료효과에 대한 연구에 있어 수용체에 대한 검사도 필요하다고 생각된다.

이상의 결과로 볼 때 자궁내막조직이 이소성 병소에 잘 이식되었으며, 단삼의 투여로 이 병소의 자궁내막조직의 증식이 억제되었음을 확인할 수 있었다. 이를 확인해보고자 progesterone, estradiol 및 cytokine의 변화를 살펴본 결과 estradiol이 유의한 감소를 보이고 IL-10이 유의한 증가를 보여 자궁내막증을 치료하기 위해 丹參을 활용하는 근거를 얻을 수 있었다. 향후 자궁내막증에 대한 연구의 심화와 더불어 丹參을 활용한 임상실험을 통해 임상에서도 자궁내막증에 유의한 효과를 나타낼 것으로 기대된다.

## V. 結 論

丹參(*Salviae miltiorrhizae Radix*)이 자궁내막증 白鼠에 미치는 영향을 알아보기 위해 외과적 방법으로 白鼠에 자궁내막증을 유발시키고 丹參을 投與한 후 progesterone, estradiol 등의 호르몬과 TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 등의 cytokine의 변화를 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 육안적인 소견상 이식된 자궁내막 조직 크기의 확연한 감소를 보였다.
2. 혈중 progesterone 함량은 실험군과 대조군 사이에 유의한 차이는 보이지 않았다.
3. 혈중 estradiol 함량은 실험군이 대조군에 비해 유의한 감소를 나타내었다.
4. 혈중 TNF- $\alpha$  함량은 실험군이 대조군에 비해 낮게 나왔으나 통계학적인 유의성은 없었다.
5. 혈중 IL-2, IL-4, IL-6 함량은 실험군과 대조군 사이에 유의한 차이는 보이지 않았다.
6. 혈중 IL-10 함량은 실험군이 대조군에 비해 유의한 증가를 나타내었다.

이상의 실험결과를 통해 자궁내막증 白鼠에서 丹參의 치료효과를 관찰할 수 있었다. 丹參이 자궁내막증 이식조직의 증식을 억제하는 것으로 보이며, 이에 자궁내막증에도 유의한 효과를 나타낼 것으로 사료된다.

- 투 고 일 : 2006년 07월 25일
- 심 사 일 : 2006년 08월 01일
- 심사완료일 : 2006년 08월 09일

## 參 考 文 獻

1. 대한산부인과학회 교과서편찬위원회. 부인과학(제3판). 서울: 도서출판 칼빈서적. 1997:566-597, 598-647.
2. Chao-Chin Hsu et al. Enhanced interleukin-4 expression in patients with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 1997;67(6):1059-1064.
3. Rier SE et al. Dysregulation of IL-6 responses in ectopic endometrial stromal cells : correlation with decreased soluble receptor levels in peritoneal fluid of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1431-1437.
4. 이경석 등. 자궁내막증 환자에서 복강내의 IL-6와 IL-10의 변화양상에 관한 연구. *대한산부인과학회지*. 1999;42(11):2558-2563.
5. Khorram O et al. Peritoneal fluid concentrations of the cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:1545-1549.
6. 전상식 등. 난소관련병변에서 복강체액내의 cytokine농도. *대한산부회지*. 2001;44(2):100-104.
7. Dan I. Lebovic, Michael D. Mueller, Robert N. Taylor. Immunobiology of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2001;75(1):1-10.
8. M. D'Antonio et al. Ability of recombinant human TNF binding protein-1 (r-hTBP-1) to inhibit the development of

- experimentally-induced endometriosis in rats. *Journal of Reproductive Immunology*. 2000;48(2):81-98.
9. Kaylon L, Bruner et al. Progesterone and transforming growth factor- $\beta$  coordinately regulate suppression of endometrial matrix metalloproteinases in a model of experimental endometriosis. *Steroids*. 1994;64:648-653.
  10. Zongjuan Fang et al. Intact progesterone receptors are essential to counteract the proliferative effect of estradiol in a genetically engineered mouse model of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2004;82(3):673-678.
  11. 한방부인과학 교재편찬위원회. 한의 부인과학(上). 서울: 도서출판 정담. 2002:189-190.
  12. 吳奎錫. 血府逐瘀湯이 子宮內膜症 白鼠에 미치는 影響. *大韓韓醫學會誌*. 1995;18(2):273-282.
  13. 권은정, 배한익, 이태균. 內膜 I 號丸의 子宮內膜症 白鼠의 치료효과에 관한 연구. *東國論集*. 1996;15:325-342.
  14. 전국한의과대학 본초학교수 공편저. 본초학. 서울: 영림사. 1999:419-420.
  15. 崔善美, 崔昇勳, 安圭錫. 丹參의 抗癌 活性和 apoptosis에 미치는 影響. *동의병리학회지*. 2000;14(2):22-47.
  16. 鄭鉉雨, 姜聲度, 陳千植. 免疫細胞 및 腫瘍細胞에 미치는 丹參의 效果. *동의병리학회지*. 1998;12(2):125-131.
  17. 姜允皓, 李吉才. 丹參이 家兔의 粥狀 動脈硬化症에 미치는 影響. *東國論集*. 1995;14:335-354.
  18. 成樂其, 金聖勳, 李權益. 丹參의 抗癌 效果와 活性物質 分離에 關한 研究. *동의병리학회지*. 1996;10(2):76-91.
  19. Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil Steril*. 1981;44:684-694.
  20. 구병삼. 임상 부인과 내분비학. 서울: 고려의학. 2001:444-459.
  21. 이태성 등. 자궁내막증의 임상적 고찰. *대한산부인과학회지*. 1990;33(6):770-775.
  22. 정혜원, 김승철. 자궁내막증의 임상적 고찰. *대한산부인과학회지*. 1995;38(7):1201-1210.
  23. 李泰均. 자궁내막증에 대한 문헌적 고찰. *대한한방부인과학회지*. 1995;8(1):161-174.
  24. 임은미. 여성본초학. 부천: 전국의학사. 2005:326-329.
  25. 김동일, 이태균. 子宮內膜腫 患者 2例에 대한 臨床的 考察. *대한한의학회지*. 1997;18(2):58-72.
  26. 김동일, 이태균. 자궁내막증 및 만성 지속성 간염과 병발한 원발성 불임증 1례에 대한 치험 보고. *대한한의학회지*. 1998;19(1):100-108.
  27. 嚴殷奭, 林垠美. 속발성 월경통을 한 약내복 및 약물보류관장법으로 치료한 치험 2례. *대한한방부인과학회지*. 1999;12(1):1-12.
  28. 李東奎 등. 內膜 II 號丸의 Phospholipase A2 活性 抑制能에 關한 研究. *대한한방부인과학회지*. 1996;9(1):97-107.
  29. 이귀녕, 이종순. 임상병리파일. 서울: 의학문화사. 2000:718-720.

30. 이상춘 등. 丹參 추출물의 면역반응 조절 잠재력과 항종양 효과에 관한 연구. 한국BRM학회. 1998;8(1):61-72.
31. 지형준, 이상인. 대한약전의 한약(생약)규격집 주해서. 서울: 한국메디칼인덱스사. 1989:109-110.