

黃芩의 경구와 직장투여가 실험적으로 유발된 자궁내막증에 미치는 영향

경원대학교 한의과대학 부인과학교실

이현희, 김윤상, 임은미

ABSTRACT

Effects of *Scutellaria baicalensis* on Surgically Induced Endometriosis in Rats after Oral or Rectal Administration

Hyun-Hee Lee, Yoon-Sang Kim, Eun-Mee Lim

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

Purpose: *Scutellaria baicalensis* is a herb which has effect of eliminating heat, drying dampness, purging away fire, detoxicating. Clinically, has been used to remove fever and control of inflammation. We have studied in series to investigate the effective traditional oriental medicines of treatment for endometriosis. In this study, the effects of *Scutellaria baicalensis* administrated orally or rectally on surgically induced endometriosis in rat were investigated.

Methods: The endometrial tissues of rats were autografted to their small intestine. Rats with surgically induced endometriosis were administered with *Scutellaria baicalensis* extracts for 40 days orally or rectally. We observed the tissue size of ectopic uterine implants at the mesenteric with the naked eye and examined the concentration of estradiol, progesterone, TNF- α and IL-2, IL-4, IL-6 and IL-10 in serum. Also, we inquired which was more effective between oral administration groups and rectal administration groups.

Results: The size of ectopic uterine implants of orally or rectally treated groups was much smaller than those of control groups. The concentrations of estradiol, progesterone, TNF- α , IL-2 and IL-6 were significantly decreased in oral administration experimental group compared with the control group. The concentrations of progesterone, TNF- α , IL-2 and IL-6 were significantly decreased in rectal administration experimental group compared with the control group. The efficiency of oral administration group was better than that of rectal administration group at the serum concentration of estradiol and IL-4.

Conclusion: Our data suggest that *Scutellaria baicalensis* inhibit the inflammation induced from ectopic uterine implants at the mesenteric wall and inhibit the growth of ectopic uterine implants. Judging from the above results, it can be suggested that *Scutellaria baicalensis* should be a useful agent for inhibiting the inflammation induced from ectopic uterine implants and the proliferation of endometriosis. Maybe, oral administration of *Scutellaria baicalensis* is more effective than rectal administration.

Key Words: endometriosis, *Scutellaria baicalensis*, estradiol

I. 緒 論

자궁내막증은 자궁내막 조직이 자궁내막부위 이외의 장소에 존재하는 것을 특징으로 하는 질환으로, 월경통과 하복부 통증을 주 증상으로 한다¹⁾.

자궁내막증의 병인과 관련하여 자궁내막 이식설, 체강상피 화생설, 혈행성 또는 림프성 전이설 및 면역학적·유전적 요인설 등이 제기되고 있다²⁻⁵⁾.

서양의학에서 자궁내막증의 치료는 estradiol과 progesterone이 자궁내막증의 병변을 성장 유지시키므로 가성 폐경상태를 유발하는 약물 등 호르몬요법이 시행되고 있으며⁶⁾, 최근 보고에서는 비스테로이드성 항염증약(NSAIDs)의 선택으로 자궁내막증의 진행을 억제할 수 있다고 하며⁷⁾, 내과적 치료가 어려운 경우 수술요법을 행한다^{8,9)}.

한의학에서는 자궁내막증을 임상증상에 근거하여 月經痛, 癥瘕, 少腹痛, 不妊 등의 범주에 포함시킬 수 있는데, 병인은 氣滯, 氣虛, 熱結 등으로 인한 瘀血이라고 본다^{10,11)}.

한의학에서의 치료는 주로 氣滯血瘀의 상태를 조절하거나 이미 생성된 離經之血을 活血祛瘀 또는 補虛祛瘀의 방법으로 치료한다^{10,11)}. 그러나 서양의학에서는 역류된 월경혈에 의한 골반복막의 지속적인 자극 등과 같은 일련의 염증성 진행과정이 중요한 원인 중 하나이므로¹²⁾, 清熱解毒의 작용으로서 염증을 억제하는 한의학적 치료 또한 자궁내막증 억제에 효과가 있다고 볼 수 있다.

한약이 자궁내막증에 미치는 영향을 연구한 기존의 연구로는 少腹逐瘀湯, 溫經湯, 加味紅藤湯, 桃紅四物湯 및 八珍湯

등의 방제들과 丹參, 半夏, 黃芪 및 蒲公英 등의 單味劑 실험이 있다¹³⁻²⁴⁾.

실험결과 單味劑로서는 자궁내막증에서 발생하는 염증억제에 清熱解毒하는 蒲公英이 가장 효과가 있었고, 양방에서도 최근 연구에 비스테로이드성 항염증약의 선택을 지지하는 연구결과가 있으므로⁷⁾, 본 연구에서는 清熱燥濕解毒의 효과가 있는 黃芩이 자궁내막증에 어떠한 영향을 미치는지 동물실험을 통해 규명해보고자 하였다.

또한 자궁부속기 질환에 직장투여 즉 보류관장요법의 효과가 보고되었으므로²⁵⁻³⁰⁾, 경구투여와 직장투여간의 효율성을 비교해 보았다.

실험은 외과적 방법으로 자궁내막증을 유발시킨 흰쥐에 黃芩을 경구와 직장으로 각각 투여한 후 자궁내막조직의 육안적 변화와 혈청 estradiol 및 progesterone의 함량 변화, 인체 내 면역체계와 염증 등과 밀접한 관련이 있는 cytokine 중 TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6 및 IL-10의 함량을 관찰하였으며, 경구투여와 직장투여 결과를 통계적으로 비교하여 유의한 결론을 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 實 驗

1. 동물 및 약제

1) 동 물

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

2) 검액의 조제 및 투여

본 실험에 사용된 약재는 黄芩(*Scutellaria baicalensis Georgi*)의 껍질을 벗긴 뿌리를 건조한 것이다. 잘 건조된 黄芩 400 g에 증류수 4,000 ml를 가하여 2시간 동안 전탕하였다. 얻어진 전탕액 중 상층액을 취하여 총 400 ml가 되게 다시 감압 농축하여 실험에 사용하였다.

2. 방 법

1) 자궁내막증의 유도

Vernon과 Wilson의 방법³⁶⁾으로 자궁내막증을 유발시켰다. 먼저 정상적인 생식기능을 나타내는 건강한 암컷 흰쥐를 선택하여 복부의 털을 제거한 후, Rompun(바이엘, 0.05 cc)과 Cetamine(유한양행, 0.15 cc) 혼합용액으로 전신 마취를 시행하였다. 흰쥐의 복부를 절개하여 오른쪽 자궁각을 찾은 후 과다출혈을 막기 위하여 절개하고자 하는 부위의 양쪽을 수술 실로 묶었다. 이후 조직을 절취하고, 37°C 생리식염수 내에서 절취한 자궁각 조각을 약 2×2 mm²의 조직편으로 잘라서 소장에 인접한 장간막에 자가 이식하였다. 복벽은 이식 후 봉합하였으며, 4주간 매일 수술 부위를 소독하면서 물과 사료는 충분히 공급하였다(Fig. 1, 2, 3, 4).

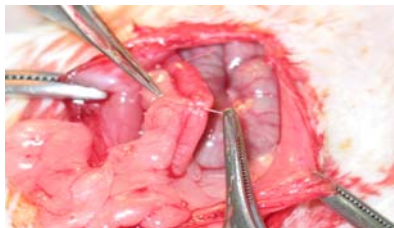


Fig. 1. Find out Right Uterine Horns and Binding Both Sides for the Prevention of Excessive Bleeding

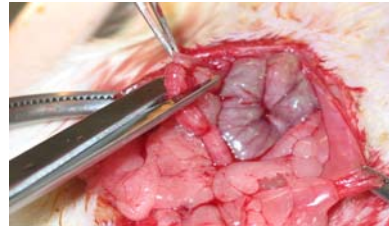


Fig. 2. Fragment of Left Uterine Horns was Incised after Binding Both Sides.

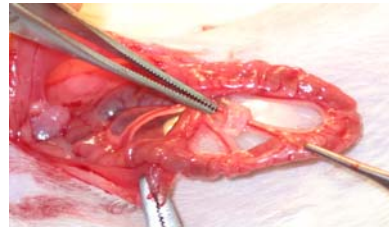


Fig. 3. Collected Endometrium Tissue was Implanted at the Mesenteric of Small Intestine.

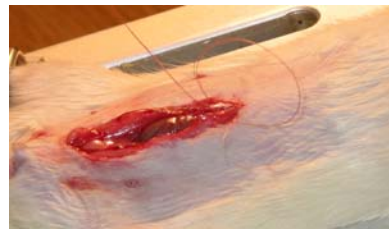


Fig. 4. Abdominal Skin of Operating Region was Sutured after Endometrium Tissue Implantation.

2) 자궁내막 이식조직의 조직학적 검사

이식 자궁내막의 정상적인 증식을 조직학적인 면에서 확인하고자 자궁내막증의 유도 수술 후 4주가 경과한 뒤, 무작위로 2마리를 선발하였다. 이식한 자궁내막 조직편을 채취한 후 10% 포르말린으로 조직을 고정한 후 포르말린색소와 고정액의 주성분을 제거하기 위하여 흐르는 물에 12시간 동안 씻었다. 이후 70%부터 10% 간격으로 100%까지 1시간씩 알코올 농도를 증가시키면서 탈수

시킨 후 xylene과 chloroform을 사용하여 세척하였다.

이후 paraffin처리하여 embedding center의 warming chamber에서 60°C로 2시간 동안 방치하여 침투시키고 조직을 잘라 균등하게 냉각한 후 냉동실에 보관하였다. 이를 4~5 μm 두께로 자른 후, 박절된 조직을 붓으로 조심히 떼어내어 50% 알코올에 띄워 floating bath로 옮겨서 잘된 절편을 albumin이 얇게 발라진 슬라이드위에 접착하여 이 립표를 부착하였다. 완전히 물방울을 제거한 뒤 60°C의 부란기에 2~3시간 방치하여 조직을 고착시켜 현미경으로 관찰하였다. 염색법은 mercuric oxide를 산화제로 사용하여 hematoxylin을 숙성시키는 H-E stain을 사용하였다.

3) 자궁내막 이식조직의 육안적 검사

각각 4마리씩을 한 군으로 하여 경구투여 대조군, 직장투여 대조군과 경구투여 실험군, 직장투여 실험군으로 나누고 대조군은 생리식염수를, 실험군은 黃芩 농축액을 매일 1회 0.2 ml씩 경구와 항문으로 각각 투여하였다. 총 40일간 투여 후 대조군과 실험군을 에테르마취 후 복강을 열고 장간막의 자궁내막 조직이 이식된 부위를 찾아 그 크기의 변화를 사진촬영을 통해 확인하였다.

4) 혈청 estradiol 및 progesterone 함량 측정

혈청 estradiol 및 progesterone 함량은 방사면역측정 Kit(Adaltis, STA inc., Italia)로 측정하였다. Estradiol 및 progesterone에 대한 각각의 항체가 coating되어 있는 튜브에 0.1 ml의 혈청과 0.9 ml의 ^{125}I 로 표시된 estradiol 및 progesterone용액을 각각 넣어 상온에서 3시간 동안 결합반

응을 시켰다. 반응 후 용액부분을 제거하고 튜브에 결합된 항원-항체 결합체의 방사능을 gamma counter(Packard Autogamma 500, USA)에서 1분간 측정하였다.

5) 혈청 cytokine 함량측정

TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6 및 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 결합시켰다. 그 후 미결합 물질을 제거하기 위해 3번 세척하고 enzyme-linked polyclonal 특이항체를 용기에 넣고 실온에서 30분간 배양한 다음 증폭용액을 용기에 추가 후 30분 이내에 color intensity(450 nm)를 측정하였다. ELISA 최소 측정용량은 0.12 pg/ml이었고, 분석간 편차는 5% 이하였다.

3. 통계처리

실험결과는 SPSS package를 이용하여 one-way ANOVA검정을 수행하였으며, 각 처리군간의 유의성 검증은 Duncan's multiple range test로 실시했고, 경구투여군과 직장투여군의 효율성 비교는 student's t-test에 의하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성을 검정하였다.

III. 結 果

1. 자궁내막 이식조직의 조직학적 검사 소견

정상자궁과 이식된 자궁내막조직을 H-E stain으로 비교 관찰한 결과, 조직이 괴사되지 않고, 혈관분포가 이루어져

있으며, 주변의 섬유화를 초래하여 섬유 조직으로 둘러싸이는 경우가 많고, 자궁 내막 병변 안에서 혈철소를 탐식한 녹갈색을 띠는 대식세포를 확인하였다. 따라

서 정상 자궁조직과 비교하여 일치되는 소견을 보여 성공적으로 자궁내막증이 유발되었음을 알 수 있었다(Fig. 5, 6).

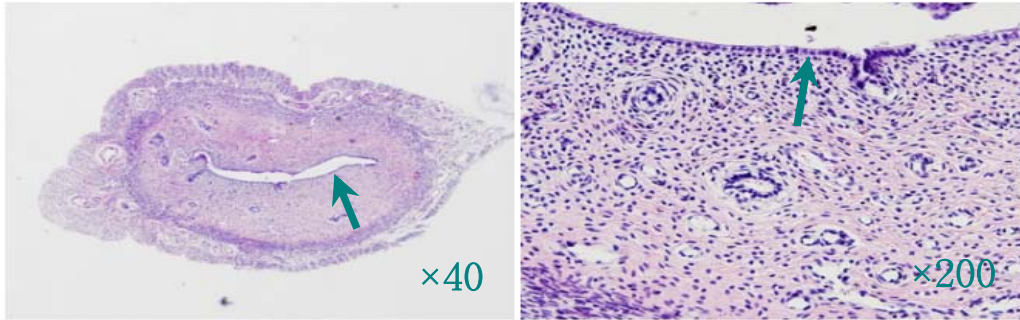


Fig. 5. Histological Observation of Normal Endometrium Tissue by H-E stain
Arrows : The dark violet coloring part is normal endometrium tissue.

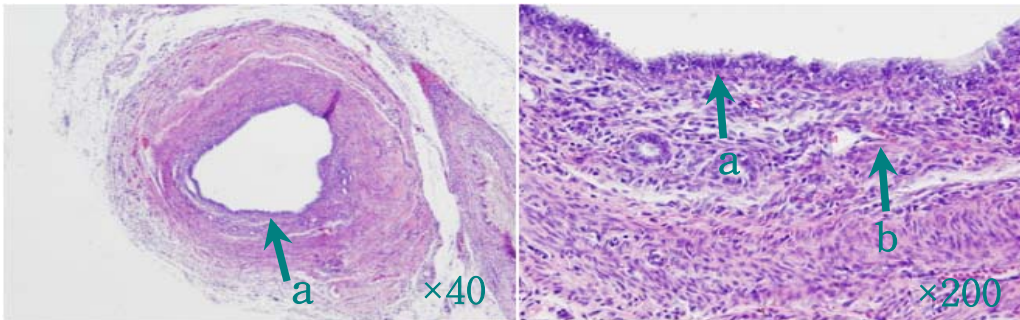


Fig. 6. Histological Observation of Endometrium Tissue in Surgically Induced Endometriosis by H-E stain
Arrow a : The dark violet coloring part is implanted endometrium tissue.
Arrow b : Brown color spots are macrophages eaten hemosiderin.

2. 자궁내막 이식조직의 육안적 검사소견

육안적인 소견상 대조군에 비해 실험군에서 이식된 자궁내막조직의 크기가 줄어들거나 거의 사라졌다. 또한 직장투여군이 경구투여군에 비해 자궁내막증 병변이 더욱 감소한 경향을 보였다(Fig. 7, 8, 9, 10).

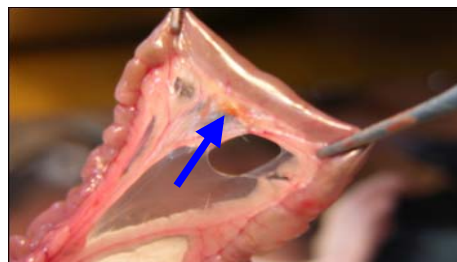


Fig. 7. Transplanted Endometrium Tissue of Normal Saline Oral Administration Group
Arrow : Implanted uterine tissue of control group

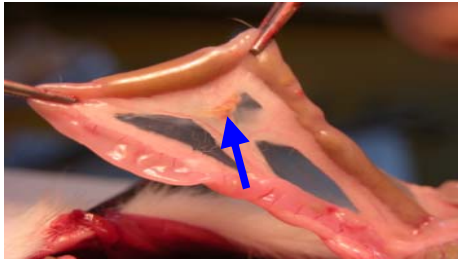


Fig. 8. Transplanted Endometrium Tissue of *Scutellaria baicalensis* Concentrate Oral Administration Group
Arrow : Implanted uterine tissue

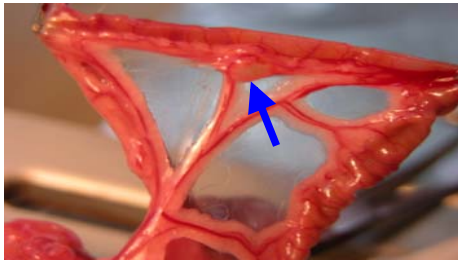


Fig. 9. Transplanted Endometrium Tissue of Normal Saline Rectal Administration Group
Arrow : Implanted uterine tissue of control group

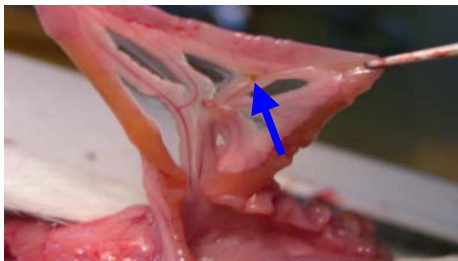


Fig. 10. Transplanted Endometrium Tissue of *Scutellaria baicalensis* Concentrate Rectal Administration Group
Arrow : Implanted uterine tissue

3. 혈청 estradiol의 함량변화

혈청 estradiol 함량을 측정한 결과, 경구투여 대조군은 41.05 ± 1.56 pg/ml를 나타내었고, 실험군은 33.70 ± 3.42 pg/ml로 유의한 감소를 보였다. 그러나 직장투여 대조군은 42.18 ± 3.17 pg/ml, 실험군은

41.07 ± 2.56 pg/ml를 나타내어 유의한 차이는 없었다(Fig. 11).

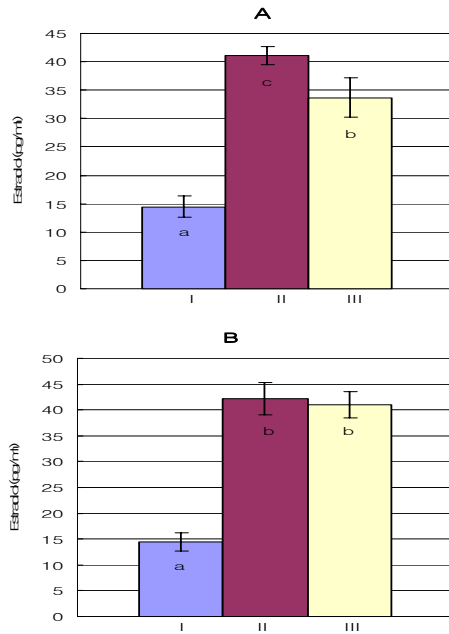


Fig. 11. Effects on Serum Estradiol after Oral and/or Rectal Administration of *Scutellaria baicalensis* Concentrate in Surgically Induced Endometriosis Rats
A : Oral administration group, B : Rectal administration group

I. Normal group : No treatment group (n=4)
II. Control group : Surgically induced endometriosis and normal saline 0.2 ml administration group (n=4)
III. Experimental group : Surgically induced endometriosis and *Scutellaria baicalensis* concentrate 0.2 ml administration group (n=4)
a, b, c. Values with different superscripts in the column are significantly different.

4. 혈청 progesterone의 함량변화

혈청 progesterone 함량을 측정한 결과, 경구투여 대조군은 23.73 ± 3.41 ng/ml, 실험군은 18.23 ± 2.48 ng/ml를 나타내었고, 직장투여 대조군은 27.09 ± 3.12 ng/ml, 실험군은 22.23 ± 3.32 ng/ml를 나타내어 경구·직장투여 모두 유의한 감소를 보였다(Fig. 12).

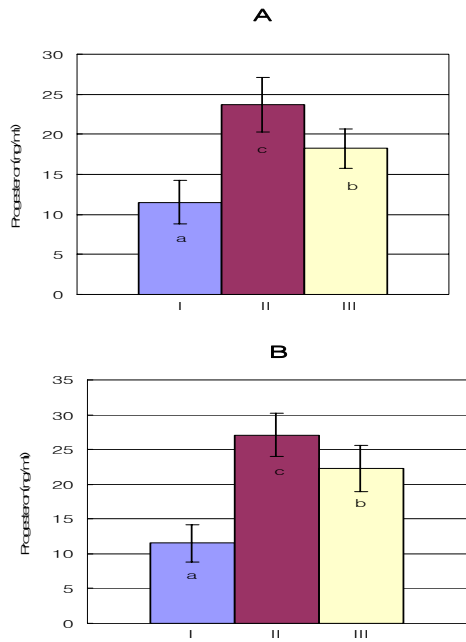


Fig. 12. Effects on Serum Progesterone after Oral and/or Rectal Administration of *Scutellaria baicalensis* Concentrate in Surgically Induced Endometriosis Rats A : Oral administration group, B : Rectal administration group

I. Normal group : No treatment group (n=4)
 II. Control group : Surgically induced endometriosis and normal saline 0.2 ml administration group (n=4)
 III. Experimental group : Surgically induced endometriosis and *Scutellaria baicalensis* concentrate 0.2 ml administration group (n=4)

a, b, c. Values with different superscripts in the column are significantly different.

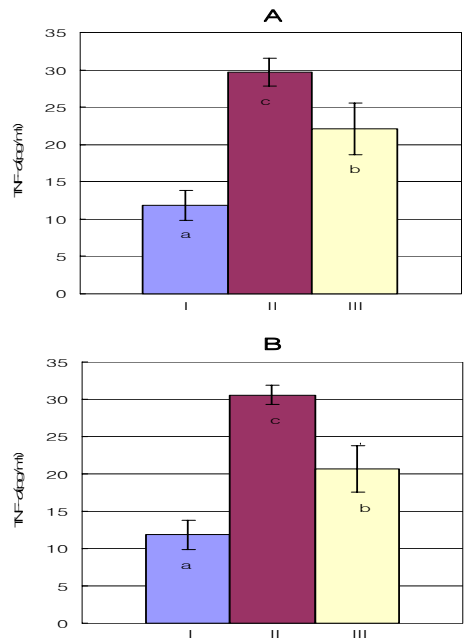


Fig. 13. Effects on Serum TNF-α after Oral and/or Rectal Administration of *Scutellaria baicalensis* Concentrate in Surgically Induced Endometriosis Rats A : Oral administration group, B : Rectal administration group

I. Normal group : No treatment group (n=4)
 II. Control group : Surgically induced endometriosis and normal saline 0.2 ml administration group (n=4)
 III. Experimental group : Surgically induced endometriosis and *Scutellaria baicalensis* concentrate 0.2 ml administration group (n=4)

a, b, c. Values with different superscripts in the column are significantly different.

5. 혈청 cytokine의 함량변화

1) TNF-α의 변화

혈청 TNF-α 농도를 측정한 결과, 경구투여 대조군은 29.66±1.89 pg/ml, 실험군은 22.09±3.45 pg/ml를 나타내었고, 직장투여 대조군은 30.61±1.23 pg/ml, 실험군은 20.65±3.07 pg/ml를 나타내어 경구·직장투여 모두 유의한 감소를 보였다(Fig. 13).

2) IL-2의 변화

혈청 IL-2 농도를 측정한 결과, 경구투여 대조군은 42.35±3.77 pg/ml, 실험군은 36.52±3.09 pg/ml를 나타내었고, 직장투여 대조군은 45.00±2.33 pg/ml, 실험군은 37.20±3.08 pg/ml를 나타내어 경구·직장투여 모두 유의한 감소를 보였다(Fig. 14).

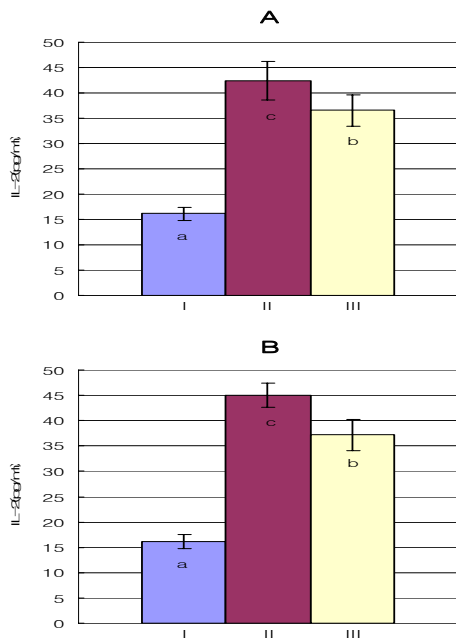


Fig. 14. Effects on Serum IL-2 after Oral and/or Rectal Administration of *Scutellaria baicalensis* Concentrate in Surgically Induced Endometriosis Rats A : Oral administration group, B : Rectal administration group

I. Normal group : No treatment group (n=4)
 II. Control group : Surgically induced endometriosis and normal saline 0.2 ml administration group (n=4)

III. Experimental group : Surgically induced endometriosis and *Scutellaria baicalensis* concentrate 0.2 ml administration group (n=4)
 a, b, c. Values with different superscripts in the column are significantly different.

3) IL-4의 변화

혈청 IL-4농도를 측정된 결과, 경구투여 대조군은 34.34 ± 2.47 pg/ml, 실험군은 30.67 ± 2.05 pg/ml, 직장투여 대조군은 34.08 ± 2.44 pg/ml, 실험군은 36.41 ± 3.34 pg/ml를 나타내어 경구·직장투여군 모두 대조군과 유의한 차이가 없었다(Fig. 15).

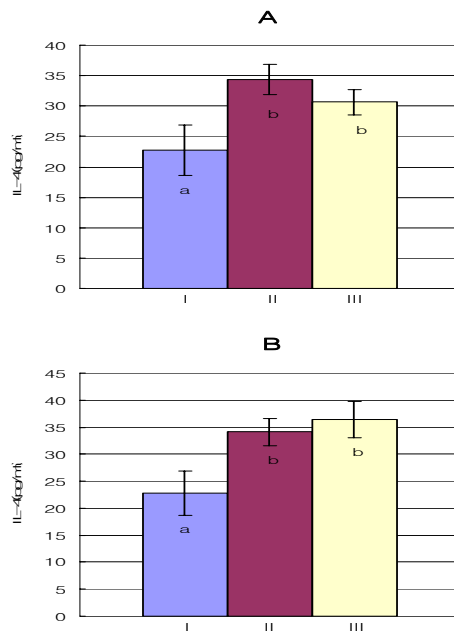


Fig. 15. Effects on Serum IL-4 after Oral and/or Rectal Administration of *Scutellaria baicalensis* Concentrate in Surgically Induced Endometriosis Rats A : Oral administration group, B : Rectal administration group

I. Normal group : No treatment group (n=4)
 II. Control group : Surgically induced endometriosis and normal saline 0.2 ml administration group (n=4)

III. Experimental group : Surgically induced endometriosis and *Scutellaria baicalensis* concentrate 0.2 ml administration group (n=4)
 a, b, c. Values with different superscripts in the column are significantly different.

4) IL-6의 변화

혈청 IL-6농도를 측정된 결과, 경구투여 대조군은 47.04 ± 2.04 pg/ml, 실험군은 36.53 ± 3.58 pg/ml, 직장투여 대조군은 47.96 ± 1.88 pg/ml, 직장투여 실험군은 42.49 ± 4.95 pg/ml를 나타내어 경구·직장투여 두군 모두 유의한 감소를 보였다(Fig 16).

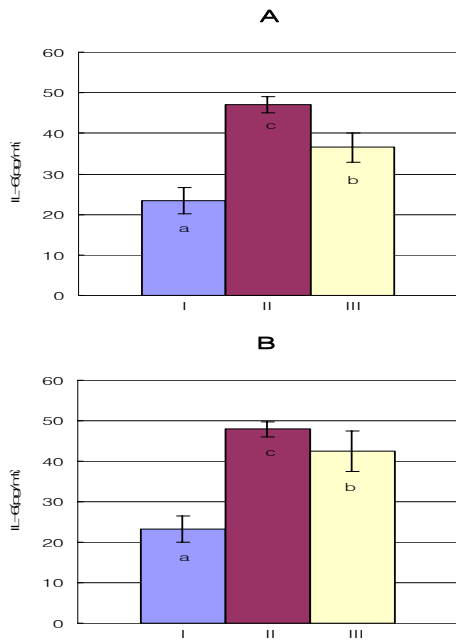


Fig. 16. Effects on Serum IL-6 after Oral and/or Rectal Administration of *Scutellaria baicalensis* Concentrate in Surgically Induced Endometriosis Rats
 A : Oral administration group, B : Rectal administration group
 I. Normal group : No treatment group (n=4)
 II. Control group : Surgically induced endometriosis and normal saline 0.2 ml administration group (n=4)
 III. Experimental group : Surgically induced endometriosis and *Scutellaria baicalensis* concentrate 0.2 ml administration group (n=4)
 a, b, c. Values with different superscripts in the column are significantly different.

5) IL-10의 변화

혈청 IL-10농도를 측정한 결과, 경구 투여 대조군은 23.11±2.23 pg/ml, 실험군은 21.25±1.63 pg/ml, 직장투여 대조군은 23.67±2.07 pg/ml, 실험군은 22.88±2.18 pg/ml를 나타내어 두 군 모두 유의한 차이는 없었다(Fig 17).

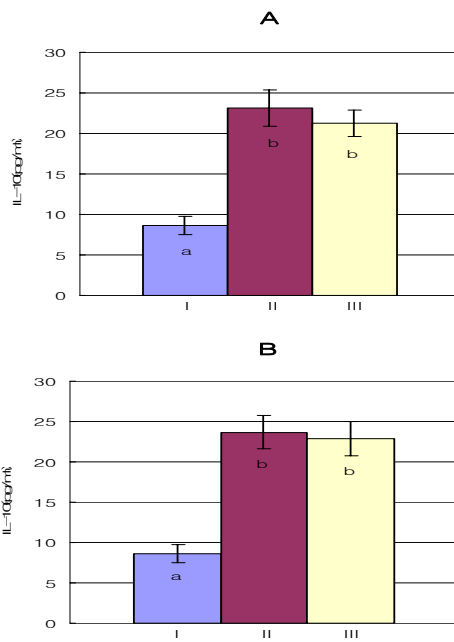


Fig. 17. Effects on Serum IL-10 after Oral and/or Rectal Administration of *Scutellaria baicalensis* Concentrate in Surgically Induced Endometriosis Rats
 A : Oral administration group, B : Rectal administration group
 I. Normal group : No treatment group (n=4)
 II. Control group : Surgically induced endometriosis and normal saline 0.2 ml administration group (n=4)
 III. Experimental group : Surgically induced endometriosis and *Scutellaria baicalensis* concentrate 0.2 ml administration group (n=4)
 a, b, c. Values with different superscripts in the column are significantly different.

6. 경구투여와 직장투여간의 비교

투여방법 중 더 효과적인 방법을 알아 보고자 黃芩을 경구로 투여한 군과 직장으로 투여한 두 군 간의 수치를 비교해 본 결과, progesterone, TNF-α, IL-2, IL-6 및 IL-10의 농도에서는 모두 유의한 차이가 없었고, estradiol과 IL-4에서는 경구투여군이 직장투여군에 비해 유의한 감소를 보였다(Table 1).

Table 1. Comparison of Serum Estradiol, Progesterone, Cytokine Concentration between Oral or Rectal Administration

Item	Oral Administration	Rectal Administration
Estradiol (pg/ml)	33.70±3.42 ^{a)*}	41.07±1.59
Progesterone (ng/ml)	18.23±2.84 ^{NS}	22.23±3.32
TNF-α (pg/ml)	22.09±3.45 ^{NS}	20.65±3.07
IL-2 (pg/ml)	36.52±3.09 ^{NS}	37.20±3.08
IL-4 (pg/ml)	30.67±2.05 [*]	36.41±3.34
IL-6 (pg/ml)	36.53±3.58 ^{NS}	42.49±4.95
IL-10 (pg/ml)	21.25±1.63 ^{NS}	22.88±2.18

* : significantly different compare with rectal administration group(p<0.05)

NS : not significantly different compare with rectal administration group

a) mean ± S.E.

IV. 考 察

자궁내막증은 자궁내막 조직이 난소, 자궁인대, 질직장 중격 및 골반복막 등 자궁 이외의 부위에 존재하는 질환으로^{31,32}, 가임여성의 5~15%에서 발병된다³³.

자궁내막증의 원인으로는 월경혈 역류로 인한 자궁내막 이식설, 체강상피 화생설, 혈행성 또는 림프성 전이설 및 면역학적·유전적 요인설 등의 이론이 제시되고 있다²⁻⁵. 이들 이론 중 어느 하나의 이론만으로 자궁내막증의 모든 병변의 발생부위를 설명할 수는 없지만³, 역류된 월경혈에 의한 골반복막의 지속적인 자극 등과 같은 일련의 염증성 진행 과정이 중요한 인자로 작용할 것으로 생각되고 있다¹².

자궁내막증 억제에 대한 효과를 실험했던 기존의 연구로는 少腹逐瘀湯, 加味歸朮破癥湯, 溫經湯, 血府逐瘀湯, 加味紅藤湯, 桃紅四物湯, 八珍湯, 膈下逐瘀湯 등 活血祛瘀 또는 清熱解毒의 작용이 있는 방제나 補氣血의 작용이 있는 방제로 연구가 이루어졌고¹³⁻²⁰, 單味劑로는 活

血祛瘀의 효능이 있는 丹參, 祛痰의 효능이 있는 半夏, 補氣의 효능이 있어 면역기능을 증강시키는 것으로 알려진 黃芪, 清熱解毒의 효능이 있어 항종양 작용으로 활용되는 蒲公英 등에 대한 연구가 수행되었다²¹⁻²⁴.

이상의 연구 중 清熱解毒藥인 蒲公英은 補氣藥, 祛痰藥에 비해 가장 유효한 효과를 나타내었고, 서양의학에서도 Efstathiou JA 등은 비스테로이드성 항염증약(Nonsteroidal antiinflammatory drugs ; NSAIDs)의 투여가 자궁내막증의 진행을 억제하면서 통증치료의 효과까지 거둘 수 있다고 보고한 바 있어⁷, 清熱燥濕 및 解毒작용이 있는 黃芩이 자궁내막증의 억제에 효과를 나타낼 것으로 기대되어 본 연구를 진행하게 되었다.

黃芩(*Scutellaria baicalensis*)은 순형과(꽃풀과 ; Labiatae)에 속하는 다년생 초본인 속썩은풀의 根을 말하며, 性味가 苦寒하며 清熱燥濕 瀉火解毒하는 효능이 있고³⁴, 함유된 baicalein, baicalin, wogonoside 및 neobaicalein 등이 해열, 소염, 항균, 항알레르기 및 항산화 작용을 나타낸다고 보고되었다³⁵⁻⁴⁶. 한방부인과의 임상

영역에서는 陰戶病, 질염에 대한 항균, 항진균 및 소염 효과가 입증되어^{47,48)}, 實火를 瀉하고 濕熱을 제거하는 상용약물로 쓰이는데⁴⁹⁾, 龍膽瀉肝湯, 紅藤敗醬散, 清胞逐瘀湯, 清熱活血湯加鷄血藤 등의 방제에 清熱解毒하여 염증을 제거하는 목적으로서 활용되고 있으며^{25,50-53)}, 清熱涼血安胎의 약재로도 많이 이용되고 있다⁵⁴⁾.

자궁내막조직의 성장과 염증진행에는 난소 스테로이드 호르몬인 estradiol과 progesterone이 매우 큰 영향을 미칠 뿐만 아니라^{55,56)}, 자궁내막증환자의 복강액은 활성화된 대식세포가 증가되어 있고 몇몇 cytokine도 증가되어 있는 것으로 보아 염증반응과 관련이 많으므로⁵⁷⁾, 黃芩이 hormone과 cytokine에 어떠한 영향을 미쳐 자궁내막 조직의 이식에 의해 발생된 염증을 억제하는지 살펴보기 위해 실험군과 대조군의 혈청 estradiol 및 progesterone의 hormone변화와 염증과 관련된 cytokine의 농도를 측정하였다. 또한 경구투여 외에 직장투여를 통한 보류관장요법도 자궁내막증을 억제하는 효과가 있으므로¹⁸⁾, 黃芩을 경구 및 직장투여 두 가지 방법으로 투여하여 그 효율성을 통계적으로 비교해보았다.

조직학적 소견 상 이식된 자궁내막조직은 괴사되지 않고, 혈관 분포가 이루어져 있으며, 주변의 섬유화를 초래하여 섬유조직으로 둘러싸이는 경우가 많았고, 자궁내막 병변 안에서 혈철소를 함유한 녹갈색을 띠는 대식세포를 확인하였다⁴⁾. 따라서 정상 자궁내막조직과 일치되는 조직학적 소견을 보여 성공적으로 자궁내막증이 유발되었음을 알 수 있었다. 또한 육안적 소견 상 대조군에 비

해 실험군에서 이식된 자궁내막조직의 크기가 줄어들거나 사라지고 거의 흔적만 남아 있었음을 볼 수 있었다. 이는 黃芩이 이식된 자궁내막조직의 증식을 억제하였음을 시사한다.

자궁내막증이 estradiol과 progesterone의존성 질환이라는 보고들과는 상반되게^{6,56,58,59)}, 본 실험에서는 자궁내막증 유발대조군에서 estradiol과 progesterone농도가 증가하여, 자궁내막증과 여성호르몬과의 관계에 대하여는 논쟁의 여지가 남아있다⁶⁰⁻⁶²⁾. 黃芩 경구투여군의 estradiol농도와 黃芩 경구 및 직장투여군의 progesterone농도가 대조군에 비해 유의하게 감소되어, 黃芩은 자궁내막조직 이식에 의해 증가된 estradiol과 progesterone을 억제시키는 것으로 나타났다. 자궁내막증의 hormone 변화에 대한 더 정확한 기전에 대한 연구가 필요하다고 생각된다.

자궁내막증의 발생과 진행 그리고 골반동통과 불임증 유발에 골반강내의 염증성 반응과 국소적 면역기능의 변화가 자궁내막증의 주된 병인으로 인정 받고 있는데⁶³⁾, 학자들의 연구결과에 따르면 자궁내막증 환자의 복강액에서 TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6 및 IL-10 등이 증가되어 있는 등 매우 다양하게 보고되고 있고, 염증반응이나 면역반응에 공통으로 관여하는 cytokine의 증감을 관찰함으로써 cytokine이 자궁내막증의 병인에 관여된다는 것을 보여주고 있다^{56,64-72)}.

TNF- α 는 활성화된 대식세포에서 주로 생성되는 cytokine으로서 자궁내막증환자의 혈액과 복강액에서 그 농도가 증가하는데^{56,64-66)}, 이는 활동성 병변을 가진 여성에서 골반내 대식세포의 수가 증가했음을 나타낸다⁶⁶⁾. 본 실험에서도 자

궁내막증 유발 대조군에서 TNF- α 농도가 증가되었고, 黃芩 경구 및 직장투여군은 대조군에 비해 유의하게 감소하여 黃芩이 자궁내막증으로 인한 TNF- α 농도의 증가를 억제한 것으로 생각된다. 이는 黃芩의 항염증작용으로 인해 급성 염증반응의 매개체인 TNF- α 농도에 영향을 미친 것으로 추측된다.

IL-2는 세포성 면역반응 전반에 관여하는 cytokine의 일종으로서 자궁내막증 환자의 복막에서 증가한다고 알려져 있다^{65,67}. 본 실험에서도 자궁내막증 유발 대조군에서 IL-2의 농도가 증가되었으며, 黃芩 경구 및 직장투여군은 대조군에 비해 유의한 감소를 보였다. 자궁내막조직 이식에 의해 발생된 초기 염증반응이 黃芩에 의해 억제되어 IL-2의 농도가 저하된 것으로 생각된다.

IL-4는 다른 cytokine의 억제인자로 항염증성 cytokine으로서의 역할이 주목되고 있으나⁷³, 자궁내막증환자의 복막에서 IL-4의 농도가 증가되어있다는 보고도 있다⁶⁸. 본 실험에서도 자궁내막증 유발 대조군에서 증가되어 나타났으며, 黃芩 경구투여군에서 대조군에 비해 감소하는 경향을 보였고 직장투여군에서는 대조군에 비해 증가하는 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

IL-6는 면역염증반응의 중요한 매개체로서 자궁내막증 환자의 복막액이나 말초혈액에서 농도가 증가됨을 볼 수 있다^{56,64-66,69-72,74}. 본 실험에서도 IL-6의 농도는 자궁내막증 유발 대조군에서 상승하였고, 黃芩 경구 및 직장투여군은 대조군에 비해 유의하게 감소하였다. 자궁내막증 유발로 과잉생산되었던 IL-6가 黃芩에 의해 억제된 것으로 생각되며, 염

증반응의 매개체인 IL-6농도의 감소는 黃芩의 항염증작용에 기인한 것으로 추측된다.

IL-10은 단핵세포(monocyte)에서 MHC (major histocompatibility complex) class II를 하향조절하여 항원 특이성 T세포의 증식을 억제시켜서 면역과 염증반응에서 억제인자로 작용하는 cytokine이다⁷⁵. IL-6와 TNF- α 생성의 강력한 억제인자로서 자궁내막증환자의 복강액에서 대조군에 비하여 그 농도가 유의하게 낮았다고 보고된 반면^{74,76}, 자궁내막증환자에서 증가된다는 보고도 있다^{65,68,72}. 본 실험에서도 IL-10농도는 유발된 자궁내막증에서는 상승되었고, 黃芩 경구 및 직장투여군에서는 농도가 감소하는 경향을 나타내었으나 대조군과 유의한 차이는 없었다.

실험 결과를 정리해 보면, 黃芩 경구투여군에서 estradiol, progesterone, TNF- α , IL-2 및 IL-6의 농도가 대조군에 비해 유의하게 감소했고, 직장투여군에서 progesterone, TNF- α , IL-2 및 IL-6의 농도가 대조군에 비해 유의하게 감소했다. 자궁내막조직 이식에 의해 발생된 초기 염증반응이 黃芩에 의해 억제되면서 농도가 감소된 것으로 생각되며, 黃芩이 자궁내막조직의 이식에 의해 발생된 염증을 억제하는 효과가 있을 것으로 사료된다.

경구투여와 직장투여군 사이의 투여방법에 따른 비교에서는 경구투여군이 estradiol과 IL-4항목에서 직장투여군에 비해 유의한 감소를 보여, 경구투여군이 직장투여군에 비해 좀 더 효과적인 것으로 나타났다.

單味劑로서 연구된 기존의 연구인 丹

參, 半夏, 黃芪 및 蒲公英의 실험군 결과와 비교하여 보면, 黃芩의 실험군이 가장 여러 종류의 cytokine에서 유의한 감소를 나타내었다. 活血祛瘀藥인 丹參은 경구투여에서 estradiol과 IL-10의 농도가 유의한 차이를 나타내었고²¹⁾, 祛痰의 효능이 있는 半夏의 경우는 경구투여에서 IL-10의 농도가 유의한 감소를 나타내었고 직장투여에서 progesterone과 IL-6의 농도가 유의한 감소를 나타내었다²²⁾. 清熱解毒의 효능이 있는 蒲公英은 경구투여에서 estradiol, TNF- α , IL-2, IL-4 및 IL-10의 농도가 유의한 차이를 나타내었다²⁴⁾. 益氣升擧의 효능이 있어 면역기능을 증강시키는 黃芪는 progesterone의 농도가 경구와 직장투여군 모두에서 유의한 감소를 나타내었지만 estradiol, TNF- α 및 IL-2의 농도에서는 경구투여군에서만 유의한 감소를 나타내었다²³⁾.

보류관장요법은 골반강이 직장점막과 粘連해 있어 약효가 국부에 직접 작용하는 효과를 기대하기 때문에²⁸⁾, 祛痰劑인 半夏나 補氣劑인 黃芪에 비하여 清熱解毒하는 黃芩에서 항염효과의 극대화로 더 좋은 효과가 나타난 것으로 생각된다.

총체적으로 黃芪, 半夏 및 丹參보다는 清熱解毒藥인 蒲公英이나 黃芩이 cytokine의 유효한 변화를 나타냄을 알 수 있었다. 이는 cytokine의 농도가 골반강내의 염증성반응의 정도와 비례하여 증가된 대식세포의 활성도에 따라 증가되기 때문에^{57,63)}, 다른 약재들에 비해 항염증효과를 나타내는 黃芩이 蒲公英과 더불어 더 좋은 효과를 나타내는 것으로 사료된다.

향후 자궁내막증의 호르몬변화와 항염

증의 기전에 대한 더 세밀한 연구가 진행되어야 할 것이며, 더 많은 清熱藥에 대한 연구가 이루어져 자궁내막증의 치료에 더 효과적인 복합처방을 구성하는데에 지침이 될 수 있는 추가 연구가 필요하다고 생각된다.

V. 結 論

黃芩이 자궁내막증 유발 생쥐에 미치는 영향을 알아보기 위해 외과적인 방법으로 자궁내막증을 유발시킨 후, 黃芩을 경구·직장으로 각각 투여하여, 생리식염수를 투여한 각각의 대조군과 비교하였다. 육안적 관찰 및 혈청 progesterone, estradiol 등의 호르몬과 TNF- α , IL-2, IL-4, IL-6 및 IL-10 등의 cytokine의 농도변화를 측정, 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 육안적인 소견상 이식된 자궁내막 조직의 크기가 대조군에 비하여 확연히 감소되거나 사라졌으며, 직장투여군에서 병변의 크기가 더 뚜렷이 감소되었다.
2. 혈청 estradiol함량은 경구투여군이 대조군에 비해 유의한 감소를 보였고, 직장투여군은 대조군에 비해 유의한 변화가 없었다.
3. 혈청 progesterone, TNF- α , IL-2 및 IL-6함량은 경구투여군과 직장투여군 모두 대조군에 비해 유의한 감소를 보였다.
4. 혈청 IL-4과 IL-10함량은 경구투여군과 직장투여군 모두 대조군에 비해 유의한 변화가 없었다.

5. 경구투여군과 직장투여군의 효과비교에서 estradiol과 IL-4함량은 경구투여군이 직장투여군에 비해 유의한 감소를 보였다.

- 투 고 일 : 2008년 7월 24일
- 심 사 일 : 2008년 7월 29일
- 심사완료일 : 2008년 8월 8일

參考文獻

1. 문정범 등. 자궁내막증의 임상적 고찰. 대한산부회지. 2006;49(11):2335-2340.
2. Sampson JA. Benign and malignant endometrial implants in the peritoneal cavity and their relationship to certain ovarian tumors. Surg Gynecol Obstet. 1924;8:287.
3. 대한산부인과학회 교과서편찬위원회. 부인과학. 서울: 칼빈서적. 1997;566-569.
4. 최유덕. 새임상 부인과학. 서울: 고려의학. 2001;190-191.
5. 서울대학교의과대학 산부인과학교실. 산부인과학. 서울: 군자출판사. 1999; 602-603.
6. 정혜원, 김승철. 자궁내막증의 임상적 고찰. 대한산부회지. 1995;38(7):1201-1210.
7. Efstathiou JA et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. Fertility and Sterility. 2005; 83(1):171-181.
8. 박찬우, 박양서. 자궁내막증 치료에 있어 복강경술의 효용성. 대한산부회지. 2000;43(2):221-227.
9. Baggish MS. Total and subtotal

abdominal hysterectomy. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology. 2005;19(3):333-356.

10. 한의부인과학 교재편찬위원회. 한의부인과학 上. 서울: 도서출판 정담. 2001;171-172, 186.
11. 김동일 등. 자궁내막증의 한의학 치료에 관한 연구. 대한한방부인과학회지. 2002;15(2):126-143.
12. 이태균. 자궁내막증에 대한 문헌적 고찰. 대한한방부인과학회지. 1995;8(1):161-174.
13. 윤영희 등. 少腹逐瘀湯이 실험적으로 유발된 흰쥐의 子宮內膜症에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2006; 19(2):141-161.
14. 김여태 등. 加味歸朮破癥湯이 실험적으로 유발된 흰쥐의 子宮內膜症에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2006;19(2):162-185.
15. 오규석 등. 血府逐瘀湯이 子宮內膜症 白鼠에 미치는 影響. 대한한의학회지. 1997;18(2):273-282.
16. 김철수 등. 膈下逐瘀湯이 실험적으로 유발된 흰쥐의 자궁내막증에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2007; 20(1):61-83.
17. 김형일 등. 溫經湯이 자궁내막증 유발 백서에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2006;19(2):18-33.
18. 이지연 등. 加味紅藤湯 직장내 투여가 子宮內膜症을 유발한 白鼠에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2006; 19(3):109-120.
19. 장성환 등. 桃紅四物湯이 子宮內膜症을 유발한 흰쥐에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2006;19(1):125-138.

20. 이미정 등. 八珍湯이 子宮內膜症을 유발한 絨취에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2006;19(3):83-94.
21. 허윤 등. 丹參이 子宮內膜症 絨취에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2006;19(3):95-107.
22. 송미선, 임은미. 半夏가 자궁내막증 유발 絨취에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2007;20(2):107-123.
23. 조현주 등. 黃芪가 자궁내막증 유발 絨취에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2007;20(2):43-59.
24. 박준식 등. 蒲公英 추출물이 자궁내막증 유발 백서에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2006;19(3):69-82.
25. 반혜란 등. 만성골반염에 대한 임상1례 보고. 대한한방부인과학회지. 2005;18(1):253-261.
26. 서지영 등. 만성골반염 환자에 대한 치험1례. 대한한방부인과학회지. 2002;15(4):218-227.
27. 조성희, 진천식. 만성골반염을 한방 치료한 치험1례(한약내복약과 보류관장치료 중심으로). 대한한방부인과학회지. 2002;15(3):181-189.
28. 조성희, 진천식. 골반염 치료를 위해 사용된 보류관장요법에 관한 문헌적 고찰(중국 잡지를 중심으로). 대한한방부인과학회지. 2002;15(2):79-93.
29. 엄은석, 임은미. 卵巢囊腫을 韓藥內服 및 약물 保留灌腸法으로 치료한 치험 1례. 대한한방부인과학회지. 2000;13(1):589-596.
30. 엄은석, 임은미. 속발성월경통을 한약내복 및 한약보류관장법으로 치료한 치험 2례. 대한한방부인과학회지. 1999;12(1):1-10.
31. 송계용 등. 핵심병리학. 서울: 고려의학. 1998;637-649.
32. 전북대학교의과대학 학술편찬위원회. Power 부인과학. 서울: 군자출판사. 2005;175.
33. Vinatier D et al. Theories of endometriosis. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2001;96(1):21-34.
34. 전국한의과대학 본초학교실. 본초학. 서울: 도서출판 영림사. 1998;178-179.
35. 안덕균. 원색한국본초도감. 서울: 교학사. 1999;121.
36. 정보섭, 신민교. 圖解鄉藥大事典. 서울: 도서출판 영림사. 1998;864-865.
37. 조수인, 오원우. 黃芩의 항산화효과. 대한본초학회지. 2005;20(3):67-74.
38. 이인란, 박홍순. 黃芩湯의 항균작용. 생약학회지. 1987;18(4):249-253.
39. 손대범 등. 大黃, 黃芩, 黃柏 복합추출물의 항균 항염 및 항알레르기 효과에 대한 실험적 연구. 대한한방안이비인후피부과학회지. 2005;18(1):154-171.
40. 진재홍, 강운호. 黃芩 추출물이 DNCB로 유도된 생쥐의 Allergy성 접촉피부염에 미치는 영향. 동국한의학연구소논문집. 1998;7(1):119-133.
41. 차자현 등. 黃芩 지상부의 항산화 및 항알러지 활성성분. 약학회지. 2006;50(2):136-143.
42. 강민희 등. 黃芩 Baicalein의 위염 및 H. pylori균에 미치는 효과. 약학회지. 2007;51(1):68-74.
43. Li BQ et al. The flavonoid baicalin exhibits anti-inflammatory activity by binding to chemokines. Immunopharmacology. 2000;49(3)

- :295-306.
44. Li BQ et al. Flavonoid Baicalin Inhibits HIV-1 Infection at the Level of Viral Entry. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2000;276(2):534-538.
 45. Schinella GR et al. Antioxidant activity of anti-inflammatory plant extracts. *Life Sciences*. 2002;70(9):1023-1033.
 46. Krakauer T et al. The flavonoid baicalin inhibits superantigen-induced inflammatory cytokines and chemokines. *FEBS Letters*. 2001;500(1-2):52-55.
 47. 박현숙. 陰戶病의 외용약으로 응용되는 黃芩, 黃連 및 大黃의 항균과 소염 효과. 경희대학교 대학원 한의학과 석사학위논문. 1995.
 48. 임성민 등. 질염에 대한 訶子, 車前子, 川芎, 蒲公英, 黃芩의 효과. 대한한방부인과학회지. 2004;17(4):34-45.
 49. 김창민 등. 中藥大辭典 제 10권. 서울: 도서출판 정담. 1998;6448-6459.
 50. 吳謙. 御纂醫宗金鑑 婦科心法要訣. 서울: 법인문화사. 2006;638-639.
 51. 안병기. 龍膽瀉肝湯과 銀花瀉肝湯의 항염증 해열진통 이노 및 항균효과. 대한한의학회지. 1991;2(2):84-95.
 52. 제종민. 紅藤敗醬散의 소염작용에 대한 실험적 연구. 대전대학교 석사학위논문. 2004.
 53. 한충희, 유동열. RAW264.7세포주와 염증생쥐모델에서 항염증작용에 대한 清熱活血湯加鷄血藤의 효과. 대한한방부인과학회지. 2005;18(3):92-109.
 54. 임은미. 여성분초학. 경기:전국의학사. 2005;271-273.
 55. Brosens IA. Endometriosis—A disease because it is characterized by bleeding. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1997;176(2):263-267.
 56. Montagna P et al. Peritoneal fluid macrophages in endometriosis: correlation between the expression of estrogen receptors and inflammation. *Fertility and Sterility*, In Press, Corrected Proof, Available online 4 June 2007.
 57. Harada T et al. Role of cytokines in endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2001;76(1):1-10.
 58. Kitawaki J et al. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2002;83(1-5):149-155.
 59. Tsai SJ et al. Regulation of steroidogenic acute regulatory protein expression and progesterone production in endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5765-5773.
 60. Ortega-Moreno J. Receptor concentrations for estradiol and progesterone in surgically induced endometriosis in the rat. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1994;54(2):123-126.
 61. Igarashi TM et al. Reduced expression of progesterone receptor-B in the endometrium of women with endometriosis and in cocultures of endometrial cells exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fertility and Sterility*. 2005;84(1):67-74.
-

62. Osteen KG et al. Reduced progesterone action during endometrial maturation: A potential risk factor for the development of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2005;83(3):529-537.
63. 전상식 등. 난소관련병변에서 복강체액내의 cytokine농도. *대한산부회지*. 2001;44(2):258-262.
64. Dmowski WP, Braun DP. Immunology of endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2004;18(2):245-263.
65. Gazvani R, Templeton A. New considerations for the pathogenesis of endometriosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2002;76(2):117-126.
66. Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for endometriosis. *Clinica Chimica Acta*. 2004;340(1-2):41-56.
67. Velasco I et al. Intraperitoneal recombinant interleukin-2 activates leukocytes in rat endometriosis. *Journal of Reproductive Immunology*. 2007;74(1-2):124-132.
68. Antsiferova YS et al. Changes in the T-helper cytokine profile and in lymphocyte activation at the systemic and local levels in women with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2005;84(6):1705-1711.
69. Othman EE et al. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. In Press, Corrected Proof, Available online 19 June 2007 EURO-6142 No. of pages 7.
70. Koyama N et al. Cytokines in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 1993;43(1):45-50.
71. Cao X et al. The presence of endometrial cells in the peritoneal cavity enhances monocyte recruitment and induces inflammatory cytokines in mice: Implications for endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2004;82(3):999-1007.
72. Punnonen J et al. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1996;174(5):1522-1626.
73. 이귀녕, 권오현. *임상병리파일*. 서울: 의학문화사. 2000;717-728.
74. 이경석 등. 자궁내막증 환자에서 복강내의 IL-6와 IL-10의 변화양상에 관한 연구. *대한산부회지*. 1999;42(11):2558-2563.
75. Malefyt RW et al. Interleukin 10 inhibits cytokine synthesis by human monocytes: An autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med*. 1991;174:1209-1220.
76. Hsu CC et al. Enhanced interleukin-4 expression in patients with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 1997;67(6):1059-1064.