

한국인 기관지 천식 虛證, 實證 환자와 CD46 유전자 다형성과의 관계

이 매¹, 백현정¹, 박의근¹, 김관일², 이범준¹, 김수강³, 정주호³, 김진주⁴, 김미아⁵, 정희재¹, 정승기¹

¹경희대학교 한의과대학 폐계내과학교실, ²경희대학교 한방병원 한의약임상시험센터
³경희대학교 의과대학 약리학교실, ⁴경희대학교 약학대학 한방생리학교실, ⁵경희대학교 한의과대학 중풍센터

Exonic SNP (rs7144, 3'-UTR) in CD46 Molecule and Complement Regulatory Protein (CD46) Gene Associated with Excess Syndrome to Categorize Korean Bronchial Asthma Patients

Mei Lee¹, Hyun-jung Baek¹, Eui-keun Park¹, Kwan-il Kim², Beom-joon Lee¹, Su-kang Kim³
Joo-ho Chung³, Jin-ju Kim⁴, Mi-a Kim⁵, Hee-jae Jung¹, Sung-ki Jung¹

¹Division of Allergy, Immune & Respiratory System, Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Kyung-Hee University

²Korean Medicine Clinical Trial Center, Kyung-Hee University Korean Medicine Hospital

³Dept. of Pharmacology, College of Medicine, Kyung-Hee University

⁴Dept. of Oriental Physiology, College of Pharmacy, Kyung-Hee University

⁵Dept. of Cardiovascular and Neurologic Diseases (Stroke center), College of Korean Medicine, Kyung-Hee University

ABSTRACT

Objectives: In this study, we divided Korean asthma patients into excess syndrome or deficiency syndrome groups according to clinical phenotype. Genetic analysis was conducted to investigate the association of exonic SNPs in the CD46 gene polymorphism with the clinical phenotype based on the differentiation syndrome of the bronchial asthma patients.

Methods: There were 95 healthy patients (control group) and 53 asthma patients. (The deficiency syndrome group included 24 and the excess syndrome group 29). We searched the exonic areas of the CD46 gene in the NCBI website SNPs with <0.01 minor allele frequency (MAF) and <0.01 heterozygosity. We finally selected two SNPs: rs138843816, Ser13Phe and rs7144, 3'-UTR. Hardy-Weinberg equilibrium was calculated using SNPStats.

Results: There were significant differences in the codominant 1 model and the dominant model between the healthy group and the asthma group. There were significant differences between deficiency syndrome group and the excess syndrome group in the genotype frequencies and in the codominant 1 model, the dominant model, and the log-additive model. The allele frequency of rs7144C showed a significant difference between the deficiency syndrome group and the excess syndrome group. Two-SNP haplotype analysis showed a significant difference in frequency in the deficiency syndrome group and in the excess syndrome group. There were significant differences between the healthy group and the excess syndrome group in the codominant 1 model, the dominant model, and the log-additive model. The frequency of the rs7144 C allele exhibited a significant difference in the demonstration. SNP haplotype analysis between the healthy group and the excess syndrome group showed a significant difference in the frequency of the CT haplotype and the CC haplotype.

Conclusions: The results indicate that two CD46 SNPs (rs138843816, Ser13Phe and rs7144, 3'-UTR) might be associated with the symptomatic excess syndrome in Korean asthma patients.

Key words: Korean asthma patients, CD46, polymorphism, excess syndrome, deficiency syndrome

· 투고일: 2015.12.03, 심사일: 2015.12.22, 게재확정일: 2015.12.29

· 교신저자: 정승기 서울시 동대문구 경희대로 23
경희의료원 부속한방병원 한방5내과 의사실
TEL: 02-958-9147 FAX: 02-958-9148
E-mail: jskes1@gmail.com

1. 서론

천식은 기도 점액의 과분비, 기도 폐쇄, 호산구 성 기도염증, 기도 과민성 등을 특징으로 하는 기도의 만성 염증성 질환이다¹. GINA(The Global Initiative for Asthma)에 따르면 2004년도 전 세계적으로 3억의 인구가 천식을 앓고 있으며, 2025년에는 4억에 해당할 것으로 보고하였다².

천식의 유전적 병인에 대한 관심이 높아지면서 genome wide screening을 통한 linkage 분석을 통해 후보 유전자를 찾아내는 연구가 활발해졌으며, 특히 후보 유전자의 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)을 분석하는 초고속 기술이 발달함에 따라 후보유전자의 SNP와 질병 발병 및 약물 반응들의 관계에 대해 관심이 집중되고 있는 추세이다^{3,4}. 기관지 과민성과 관련이 있다고 밝혀진 RANTES(Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted) 유전자의 경우, RANTES 유전자 다형성과 천식과의 관련성이 유럽인들보다 중국인을 비롯한 아시아인에서 높다고 보고된 바 있다^{5,6}. 따라서 지금까지 규명된 천식 관련 유전자 중에 한국인에게서 높은 빈도로 보고되는 유전자 다형성을 확인하는 것은 중요하다고 판단된다. 한의학에서 한국인 천식환자의 유전자 다형성에 대한 연구로는 황 등⁷이 한국인 천식환자와 MCP(Monocyte Chemoattractant Protein)-1의 2가지 Polymorphism에 관한 상관성을, 유 등⁸은 한국인 천식환자에서 GST(Glutathione-S-Transferase) 유전자 다형성과 한의학 虛實 辨證 사이의 관련성을, Jung 등은²² 한국인 기관지 천식환자의 ACE(Angiotensin I Converting Enzyme) Polymorphisms을 보고 하였다.

유전자 분석기술의 발달로 각 개인의 유전정보 차이를 이용한 질병예측, 진단 및 예방을 꿈꾸는 맞춤 의학이 현재 유전체 분야의 핵심적 연구 내용이 되고 있다. 특히, 개인의 유전적 차이에 기초

한 맞춤의학의 시대를 위한 연구는 전체 인간 유전 변이의 약 90% 이상 차지하는 SNP 마커에 큰 기대와 희망을 걸고 있다⁹.

한의학에서는 “辨證”이라는 진단과정을 통하여 처방과 치료가 이루어진다. 같은 질병이 발병하여도 사람에 따라 질병의 경과 및 치료가 달라지게 되는데, 이는 유전학의 맞춤학과 상통하는 것으로 사료된다. 본 연구는 한의학적 辨證을 통해 구분된 집단이 치료 및 한약에 대한 반응도 다르게 나타날 수 있고 이는 선천적인 요인에 의해 결정된다는 것에 착안하였다.

CD46은 구조적으로 약 60개의 아미노산 잔기(short consensus repeats)를 가지고 있으며 기능적으로 C3b/C4b에 결합하고 유전적으로 염색체 1번의 q32에 위치한다^{28,33,34}. 적혈구 및 일부 골수 세포를 제외한 모든 세포에서 발현되며, CD55(decay-acceleratingfactor, DAF), CD59와 함께 자가 세포(autologouscell)의 표면에 보체활성화 경로의 시작을 제어하는 결합 단백질로 작용한다^{27,29,32}.

최근에 실제 mRNA로 전사되어 단백질 서열이 되는 부분인 exon을 코딩한 DNA chip이 개발되어 연구에 이용 중이다. 이에 한국인 천식환자를 대상으로 숙주세포에서 보체 활성화의 억제인자로 작용하는 CD46 유전자의 Exonic SNP 를 통해 한의학의 고유 辨證체계인 虛證 또는 實證과 유전학적 연관성을 관찰하고 맞춤의학의 초석을 마련하고자 한다.

II. 방법

1. 대상

본 연구는 천식환자군 53명, 건강대조군은 95명으로 총 148명을 대상으로 진행하였다. 병력문진, 폐기능 검사를 시행하여 미국흉부학회(American Thoracic Society)의 진단기준을 따른¹⁰ 20세~60세 사이의 기관지 천식 환자를 한의 호흡기 전문의 3인과 함

계 辨證설문지를 검토하여 24명의 虛證群과 29명의 實證群의 두 그룹으로 나누었다.

폐절제술, 폐결핵, 중등도 이상 만성폐쇄성 폐질환, 악성종양으로 5년 내 폐 절제술, 방사선 요법 및 화학 요법을 받은 자, 심질환, 신장질환, 간질환, 임신, 빈혈 등의 환자는 제외하였다. 건강 대조군은 건강한 성인 남녀로 천식의 소견이 없고 기타 질환이 없는 자를 선정하였다.

2. 연구방법

1) 윤리적 고려

본 연구는 경희대학교 한방병원 임상시험 심사위원회의 승인(KOMCGIRB-2013-06호)을 받았으며, 피험자들에게 연구의 내용에 대해 충분히 설명한 후 자발적인 서면 동의를 받았다.

2) 기관지 천식 환자의 虛證과 實證 분류기준

한국인 기관지 천식 환자의 虛實 辨證 모형은 식품의약품 안정청에서 제시한 생약(한약)제제의 임상시험지침 항천식제제에 수록되어 있는 설문지를 이용하였다^{11,12}(별첨 1).

實證은 外感風寒, 痰濕內盛(痰濕, 寒痰, 痰熱)으로 나누고, 虛證은 肺虛, 心腎虛損, 上實下虛 모두 7개의 辨證으로 구분하였다.

虛證과 實證 분류기준표의 각 辨證단위별 총점은 實證은 10점, 虛證은 11점으로 각 辨證은 5점 이상인 것만 인정되며 2개 이상인 경우 높은 점수를 받은 것을 辨證으로 선택하였고 동점인 경우 가중치가 많은 辨證을 선택하여 분류하였다(*는 2점에 해당 그 외는 1점).

3) SNP 선택과 genotyping

CD46유전자의 단일염기 다형성을 알아보기 위해서 NCBI website에서 CD46유전자 Exon의 위치를 찾았다. CD46 유전자 코딩 영역 중 SNP는 MAF(minor allele frequency) <0.01 그리고 heterozygosity <0.01 이었다. 그 중에서도 두 개의 SNPs(rs138843816, Ser13Phe/rs7144, 3-UTR)를 선택하여 연구하였다. 각각의 유전자형은 직접염기서열 분석법을 통하여 알아내었다.

유전체 DNA는 두 개의 SNP에 대해 다음의 프라이머를 이용하여 증폭하였다. rs138843816 sense, 5-TCTGGACCCAGAAGGGACTTC-3;antisense, 5-CTCAATCCCGAAAACACGATT-3) rs7144(sense, 5-TGCACAAACTTGGCTTCTTT-3;antisense, 5-AGGGCATGTTTAACCCCTCT-3). PCR profile은 94 °C에 30초, 58 °C에 30초, 그리고 72 °C에 30초, 35사이클 이었다. PCR 생성물은 전기 영동에 의해 1.8% 아가로오스 겔로 확인되었다. 각 SNP의 유전자형을 분석하기 위하여 PCR 생성물은 (주)마크로젠(서울, 한국)에서 서열화 한후 각 SNP의 유전자형을 분석하였다.

3. 통계분석

교차비(odds ratios, ORs)와 95% 신뢰구간(confidence intervals, CIs)을 측정하였고 p<0.05인 경우 통계적으로 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

SNPstats와 SPSS18.0(SPSSInc, Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하여 분석하였다. 하디-와인버그평형(Hardy-Weinbergequilibrium, HWE)는 SNPStats을 사용하여 계산하였다. 링크 불균형은 Haploview 4.2 프로그램에 의해 분석 하였다.

III. 결 과

1. 연구대상 분석

건강대조군 95명, 천식환자군 53명으로 총 148명을 대상으로 하였다. 성별은 건강 대조군에서는 남자가 48명, 여자는 47명이었고, 천식환자군에서는 남자가 19명, 여자가 34명이었다. 평균연령은 건강대조군에서는 44.22±2.77세, 천식환자군에서는 47.79±13.84세로 나타났다. 천식 환자군은 虛證 24명과 實證 29명의 두 그룹으로 나누었다(Table 1.)

Table 1. Characteristics of Subjects in This Study

	Normal	Asthma
Total numbers	95	53
Male/Female	48/47	19/34
Age (mean±SD, years)	44.22±2.77	47.79±13.84
Deficiency syndrome		24
Excess syndrome		29

2. 건강대조군과 천식 환자군의 CD46 SNP의 비교 분석

건강대조군과 천식환자군 사이의 CD46 유전자 두 개의 SNP(rs138843816, Ser13Phe and rs7144, 3-UTR)에서 유전자형과 대립유전자를 분석하였다(Table 2). 유전자형과 대립유전자 그리고 천식의 상관성을 로지스틱 회귀 분석을 통하여 분석하였다. 건강 대조군에서 rs138843816 SNP 유전자형의 빈도는 91.6%:7.4%:1.1% 그리고 천식환자군에서는 94.3%:5.7%:0.0%로 나타났다(C/C genotype:C/T genotype:T/T genotype). 건강대조군과 천식환자군 각각에서 rs138843816 SNP의 대립유전자의 빈도는 95.3%:4.7%와 97.2%:2.8%로 나타났다(C allele:T allele). 건강대조군과 천식환자군에서 유전자형과 대립 유전자 빈도의 차이를

보였으나, 유의한 연관성을 보이지 않았다($p>0.05$).

건강대조군과 천식환자군의 rs7144SNP의 유전자형은 66.3%:31.6%:2.1%, 83.0%:13.2%:3.8%로 나타났다(T/T genotype:T/C genotype:C/C genotype). 건강대조군과 천식환자군 사이에서의 codominant 1 model(T/T genotype versus T/C genotype) [교차비 0.36, 95% 신뢰구간 0.14-0.90, $p=0.029$]과 dominant model(T/T genotype versus T/C genotype and C/C genotype) [교차비 0.42, 95% 신뢰구간 0.18-0.99, $p=0.039$]에서 유의한 연관성이 있음을 알 수 있었다. 건강대조군과 천식환자군의 rs7144 SNP의 대립유전자의 빈도는 82.1%:17.9% 그리고 89.6%:10.4%로 나타났다(T allele:C allele). rs7144 SNP의 C 대립유전자의 빈도가 천식환자군 10.4%로 건강대조군의 17.9% 보다 낮게 나타났으나 유의성은 관찰되지 않았다($p>0.05$).

두 개의 SNP(rs138843816 and rs7144)를 일배체형 분석을 하였다. 세 종류의 일배체형이 있었다(CT haplotype, CC haplotype, TC haplotype). 건강대조군과 천식환자군에서 CT haplotype과 CC haplotype의 빈도는 차이를 보였지만 유의성은 없었다($p>0.05$).

Table 2. Genotype and Allele Frequencies of CD46 SNPs in Control Group and Asthma Group

SNPs	Genotype/allele	Control n (%)	Asthma n (%)	Models	OR (95% CI)	p
CD46 rs138843816 Ser13Phe	C/C	87 (91.6)	50 (94.3)	codominant1	0.74 (0.18-3.10)	0.68
	C/T	7 (7.4)	3 (5.7)	codominant2	0.00 (0.00-NA)	NA
	T/T	1 (1.1)	0 (0.0)	dominant	0.65 (0.16-2.65)	0.54
				recessive	0.00 (0.00-NA)	NA
				log-additive	0.62 (0.17-2.28)	0.45
C	181 (95.3)	103 (97.2)			1	
			T	9 (4.7)	3 (2.8)	0.59 (0.46-2.21)
CD46 rs7144 3'-UTR	T/T	63 (66.3)	44 (83.0)	codominant1	0.36 (0.14-0.90)	0.029
	T/C	30 (31.6)	7 (13.2)	codominant2	1.27 (0.17-9.58)	0.82
	C/C	2 (2.1)	2 (3.8)	dominant	0.42 (0.18-0.99)	0.039
				recessive	1.57 (0.21-11.82)	0.66
				log-additive	0.56 (0.27-1.16)	0.10
T	156 (82.1)	95 (89.6)			1	
C	34 (17.9)	11 (10.4)			0.53 (0.56-1.10)	0.09

CD46 : CD46 molecule, complement regulatory protein, SNP : single nucleotide polymorphism, n : number of group, NA : not applicable
 Bold numbers means significant.

3. 천식환자 허증군과 실증군의 CD46 SNP의 비교 분석

虛證群과 實證群 사이의 CD46 유전자 두 개의 SNP(rs138843816, Ser13Phe and rs7144, 3'-UTR)에서 유전자형과 대립유전자형을 분석하였다(Table 3).

유전자형과 대립유전자 그리고 虛證과 實證의 상관관계를 로지스틱 회귀 분석을 통하여 분석하였다. 虛證과 實證群의 rs138843816 SNP 유전자형의 빈도는 91.7%:8.3%:0.0% 그리고 96.5%:3.5%:0.0%으로 나타났다(C/C genotype:C/T genotype:T/T genotype). rs138843816 SNP의 대립유전자의 빈도는 虛證群과 實證群 각각에서 95.8%:4.2% 그리고 98.3%:1.7%로 나타났다(C allele:T allele). 虛證群과 實證群에서 유전자형과 대립 유전자 빈도의 차이를 보였으나 유의한 연관성을 보이지 않았다(p>0.05).

虛證群과 實證群의 rs7144SNP의 유전자형은 66.7%:25.0%:8.3% 그리고 96.5%:3.5%:0.0%(T/T genotype:T/C genotype:C/C genotype)이었다. 虛證群과 實證群의 유전자형 빈도는 차이를 보였다. 虛證과 實

證에서의 codominant 1 model(T/T genotype versus T/C genotype) [교차비 0.08, 95% 신뢰구간 0.01-0.83, p=0.035]과 dominant model(T/T genotype versus T/C genotype and C/C genotype)[교차비 0.06, 95% 신뢰구간 0.01-0.61,p=0.003] 그리고 log-additive model (T/T genotype versus T/C genotype versus C/C genotype) [교차비 0.08, 95% 신뢰구간 0.01-0.74, p= 0.0024]은 유의한 연관성이 관찰되었다. 虛證群과 實證群의 rs7144 SNP 대립유전자의 빈도는 79.2% :20.8% 그리고 98.3%:1.7% 이었다(T allele:C allele). rs7144 C의 대립 유전자 빈도는 虛證群(20.8%)에 비해 實證群(1.7%)에서 수치가 낮게 나타났으며, 유의한 연관성을 나타냈다(교차비 0.07, 95% 신뢰구간 0.01-0.54, p=0.011).

두 개의 SNP(rs138843816 and rs7144)를 일배체형 분석을 하였다(Table 4). 세 종류의 일배체형이 있었다(CThaplotype, CChaplotype, and TChaplotype). 虛證群과 實證群에서 CT haplotype과 CC haplotype의 빈도는 차이를 보였고, 유의성이 관찰되었다(CT

haplotype, chi square=9.91, p=0.0016 and CC haplotype chi square=10.11, p=0.0015).

Table 3. Genotype and Allele Frequencies of CD46 SNPs in D.S Group and E.S Group

SNPs	Genotype/allele	D.S	E.S	Models	OR (95% CI)	p
		n (%)	n (%)			
CD46 rs138843816	C/C	22 (91.7)	28 (96.5)	codominant1	0.38 (0.03-4.86)	0.44
	C/T	2 (8.3)	1 (3.5)			
	T/T	0 (0.0)	0 (0.0)			
Ser13Phe	C	46 (95.8)	57 (98.3)		1	
	T	2 (4.2)	1 (1.7)		0.40 (0.04-4.60)	0.46
CD46 rs7144	T/T	16 (66.7)	28 (96.5)	codominant1	0.08 (0.01-0.83)	0.035
	T/C	6 (25.0)	1 (3.5)	codominant2	0.00 (0.00-NA)	NA
3'UTR	C/C	2 (8.3)	0 (0.0)	dominant	0.06 (0.01-0.61)	0.003
				recessive	0.00 (0.00-NA)	NA
	T	38 (79.2)	57 (98.3)	log-additive	0.08 (0.01-0.74)	0.0024
					1	
C	10 (20.8)	1 (1.7)		0.07 (0.01-0.54)	0.011	

CD46 : CD46 molecule, complement regulatory protein, SNP : single nucleotide polymorphism, n : number of group,

NA : not applicable

Bold numbers means significant.

D.S : deficiency syndrome

E.S : excess syndrome

Table 4. Haplotype Analysis of CD46 SNPs in D.S Group and E.S Group

Haplotype	Frequency	D.S		E.S		Chi Square	p
		+	-	+	-		
CT	0.89	38.0	10.0	55.0	1.0	9.91	0.0016
CC	0.08	8.0	40.0	0.0	56.0	10.11	0.0015
TC	0.03	2.0	46.0	1.0	55.0	0.52	0.47

(+) : ratio a specific haplotype of case or control, (-) : ratio not a specific haplotype of case or control

CD46 : CD46 molecule, complement regulatory protein, SNP : single nucleotide polymorphism, n : number of group

Bold numbers means significant.

D.S : deficiency syndrome

E.S : excess syndrome

4. 건강대조군과 허증군의 CD46 SNP의 비교 분석

건강대조군과 천식환자 虛證群 사이의 CD46 유전자 두개의 SNP(rs138843816, Ser13Phe and rs7144, 3'-UTR), 유전자형과 대립유전자를 분석하였다. 유전자형과 대립유전자 그리고 虛證과의 상관성을 로지스틱 회귀 분석을 통하여 분석하였다.

건강대조군과 천식환자 虛證群의 rs138843816 SNP 유전자형의 빈도는 91.6%:7.4%:1.1% 그리고 91.7%:

8.3%:0.0%이었다(C/C genotype:C/T genotype:T/T genotype). rs138843816 SNP의 대립유전자의 빈도는 건강대조군과 천식환자 虛證群 각각에서 95.3%:4.7% 그리고 95.8%:4.2%이었다(C allele: T allele).

건강대조군과 천식환자 虛證群의 rs7144SNP의 유전자형은 66.3%:31.6%:2.1% 그리고 66.7%:25.0%:8.3%로 나타났고(T/T genotype: T/C genotype: C/C genotype), rs7144SNP의 대립유전자는 82.1%

:17.9% 그리고 79.2%:20.8%(T allele:C allele)였다. 건강대조군과 천식 환자 實證群에서 유전자형과 대립 유전자 빈도의 차이를 보였으나 유의한 연관성을 보이지 않았다($p>0.05$). 두 개의 SNP(rs138843816 and rs7144)를 일배체형 분석을 하였지만, 어떤 유의성도 발견되지 않았다($p>0.05$).

5. 건강대조군과 실증군의 CD46 SNP의 비교 분석

건강대조군과 천식환자 實證群 사이의 CD46 유전자 두 개의 SNP(rs138843816, Ser13Phe and rs7144, 3'-UTR)에서 유전자형과 대립유전자를 분석하였다(Table 5). 유전자형과 대립유전자 그리고 實證群과의 상관성을 로지스틱 회귀 분석을 통하여 분석하였다.

건강대조군과 천식환자 實證群의 rs138843816 SNP 유전자형의 빈도는 91.6%:7.4%:1.1% 그리고 96.5%:3.5%:0.0%로 나타났다(C/Cgenotype: C/Tgenotype: T/Tgenotype). rs138843816 SNP의 대립유전자의 빈도는 건강대조군과 천식환자 實證群 각각에서 95.3%:4.7% 그리고 98.3%:1.7%이었다(C allele: T allele). 건강대조군과 천식 환자 實證群에서 유전자형과 대립 유전자 빈도의 차이를 보였으나 유의한 연관성을 보이지 않았다($p>0.05$).

건강대조군과 천식환자 實證群 rs7144SNP의 유전자형은 66.3%:31.6%:2.1% 그리고 96.5%:3.5%:0.0%

나타났다(T/Tgenotype:T/Cgenotype:C/Cgenotype). 건강대조군과 實證群의 유전자형 빈도는 차이를 보였다. codominant 1 model(T/T genotype versus T/C genotype) [교차비 0.07, 95% 신뢰구간 0.01-0.56, $p=0.012$]과 dominant model(T/T genotype versus T/C genotype and C/C genotype) [교차비 0.07, 95% 신뢰구간 0.01-0.54, $p=0.0002$] 그리고 log-additive model (T/T genotype versus T/C genotype versus C/C genotype) [교차비 0.07, 95% 신뢰구간 0.01-0.55, $p=0.0002$]에서 유의한 연관성이 관찰되었다.

건강대조군과 實證群의 rs7144 SNP 대립유전자의 빈도 82.1%:17.9% 그리고 98.3%:1.7%(T allele :C allele)였다. rs7144 C의 대립 유전자 빈도는 건강대조군(17.9%)에 비해 實證群(1.7%)에서 수치가 더 낮았고 유의한 연관성을 나타냈다(교차비 0.08, 95% 신뢰구간 0.01-0.60, $p=0.014$).

두 개의 SNP(rs138843816 and rs7144)를 일배체형 분석을 하였다(Table 6). 세 종류의 일배체형이 있었다(CT haplotype, CC haplotype, and TC haplotype). 건강대조군과 實證群에서 CT haplotype과 CC haplotype의 빈도는 차이를 보였고, 유의성이 관찰되었다(CT haplotype, chi square=9.33, $p=0.0023$ and CC haplotype chi square=8.30, $p=0.004$).

Table 5. Genotype and Allele Frequencies of CD46 SNPs in Control Group and E.S Group

SNPs	Genotype/allele	Control	E.S	Models	OR (95% CI)	p
		n (%)	n (%)			
CD46 rs138843816 Ser13Phe	C/C	87 (91.6)	28 (96.5)	codominant1	0.36 (0.04-3.12)	0.35
	C/T	7 (7.4)	1 (3.5)	codominant2	0.00 (0.00-NA)	NA
	T/T	1 (1.1)	0 (0.0)	dominant	0.34 (0.04-2.86)	0.26
				recessive	0.00 (0.00-NA)	NA
			log-additive	0.34 (0.04-2.79)	0.25	
CD46 rs7144 3'UTR	C	181 (95.3)	57 (98.3)		1	
	T	9 (4.7)	1 (1.7)		0.35 (0.04-2.85)	0.33
	T/T	63 (66.3)	28 (96.5)	codominant1	0.07 (0.01-0.56)	0.012
				codominant2	0.00 (0.00-NA)	NA
T/C	30 (31.6)	1 (3.5)	dominant	0.07 (0.01-0.54)	0.0002	
			recessive	0.00 (0.00-NA)	NA	
			log-additive	0.07 (0.01-0.55)	0.0002	
	T	156 (82.1)	57 (98.3)		1	
	C	34 (17.9)	1 (1.7)		0.08 (0.01-0.60)	0.014

CD46 : CD46 molecule, complement regulatory protein, SNP : single nucleotide polymorphism, n : number of group, NA : not applicable

Bold numbers means significant.

E.S : excess syndrome

Table 6. Haplotype Analysis of CD46 SNPs in Control Group and E.S Group

Haplotype	Frequency	Control		E.S		Chi Square	p
		+	-	+	-		
CT	0.86	154.0	34.0	55.0	1.0	9.33	0.0023
CC	0.10	25.0	163.0	0.0	56.0	8.30	0.004
TC	0.04	9.0	179.0	1.0	55.0	0.99	0.32

(+) : ratio a specific haplotype of case or control, (-) : ratio not a specific haplotype of case or control

CD46 : CD46 molecule, complement regulatory protein, SNP : single nucleotide polymorphism, n : number of group

Bold numbers means significant.

E.S : excess syndrome

IV. 고찰

기관지 천식 환자에서 기관지에서의 염증 과정은 폐 상피와 혈구세포 및 생체 이물과의 상호작용에서 기인한다. 이러한 상호작용은 천식의 기본 증상 중 하나인 기관지의 높은 감수성과 과활동성을 야기하게 된다. 따라서 천식은 체질적 저항성 및 감수성, 즉 유전적인 경향과 유해한 환경적 요

인들 모두에 영향을 받는 다인성의 질환이다¹³.

DNA의 기본 구조가 이중 나선(double helix)임을 1953년 Watson and Crick에 의하여 밝혀졌다. 국제 협력 연구인 인간게놈프로젝트(Human Genome Project)는 1990년부터 시작 되었고 2004년 10월, 30억 개의 인간 DNA 염기서열이 보고되었다^{14,15}. 이는 모든 질환에서의 유전학적 원인의 중요성을 상기시키고 질병의 발생 및 원인과 관련된 유전자

염기 다양성을 밝히고 개인에 맞는 치료 및 약을 투여할 수 있는 맞춤치료의 바탕이 되었다. 최근 유전 연구에서 임상에 응용할 수 있게 연구되는 분야가 pharmacogenetics이다. 천식 환자의 약물 예를 들어 흡입 스테로이드의 경우 환자의 1/3의 이상에서 기도 폐쇄에 대한 효과가 없는 것으로 알려져 있는데, 이런 현상의 70-80%가 유전적 요인에서 기인된다고 설명된다. 이에 양방에서는 β -adrenergic receptor 변이와 Leukotrien modifiers 유전자 변이 연구를 통해 유전자 다형성과 약물에 대한 반응에 대한 연구를 진행 중이다¹⁶. 천식의 인종적 차이는 중요한 문제이다. 유럽인들을 대상으로 천식과 관련이 있다고 밝혀진 allele이 african-american 대상으로는 다른 결과를 나타내기도 한다⁴.

많은 천식 유전자 관련 연구가 유럽과 미국을 중심으로 이루어지고, 다양한 민족을 아울러 이루어지지 않은 관계로 현재까지 밝혀진 천식 유전자 및 유전자 변이 연구가 한국인을 대상으로 했을 때 같은 결과를 가지고 올지는 미지수이다. 천식에 대한 유전인자를 이해하는 것은 천식의 원인, 생리, 진단, 치료 그리고 예방에 이르기까지 큰 영향을 미친다. 이는 천식과 관련된 유전자 다형성 연구를 바탕으로 질병간의 인과 관계를 규명하고 그에 맞는 치료제의 개발에 큰 의학적 토대가 될 것이라고 예상된다.

천식은 환경과 유전적 소인의 복합적 상호 관계에 의하여 발생 되는 질환이다. 천식의 발병이 유전적인 원인과 관련이 있다는 것은 이미 19세기에서 20세기 초에 가족연구에서 가족 내에서 호발됨이 밝혀졌고, 7000명의 쌍둥이를 대상으로 한 연구에서 일란성 쌍둥이의 경우 천식 발현의 concordance rate가 19%로써 이란성 쌍둥이의 4.8%보다 4배 이상 빈도를 보임으로써 이미 증명되었다¹⁷. 그 원인으로 가족 내 알레르기 성향을 유발하는 아토피 체질과 기도 과민성과 기도의 호산구 염증 그리고 Th2 면역반응의 향진이 천식을 일으키는 기본적 요인으로 밝혀졌다^{18,19}.

당뇨, 고혈압, 심장 질환, 천식 등의 질병은 환경과 유전의 영향을 같이 받고 있다. 이와 관련된 유전자와 single 단염기 다형성이 nucleotide polymorphisms (SNPs) 천식, 또는 그 중간 표현형과의 관련성이 있음을 알아봄으로써 천식의 병태 생리 이해의 유전학적 출발이 시작 되고 있다.

기관지 천식과 관련 있는 유전자 연구들을 살펴보면, Vercelli D 등²⁰은 천식이나 중간 표현형과 관련 있는 염색체 상의 유전자가 천식의 발생 또는 알레르기 감수성과 관련성이 있다고 하였다. 김 등²¹의 “Leukotriene C4 Synthase 유전자 Promotor 부위 유전자 다형과 아스피린과민성 천식의 연관성” 연구에서 한국인에서 LTC4S-444A>C 변이가 아스피린 과민성 천식의 발생을 억제하는 영향이 있었다고 보고 하였다. 이는 다른 인종에서의 연구결과와 일치하지 않는다고 하였다. Karam RA 등²³은 126명의 천식 환자와 168명의 대조군을 대상으로 GST 유전자 다형성은 소아 천식 발병 기전과 감수성에 중요한 역할을 할 수 있다고 보고하였다. Daneshmandi S 등²⁴은 TNF- α -308GA가 천식의 위험인자인 것으로 보고하였다.

한의학 분야에서의 연구로는 황 등⁷은 한국인 천식환자와 MCP-1의 2가지 Polymorphism에 관한 상관성을 분석 보고 하였고, 유 등⁸은 한국인 천식환자에서 GST 유전자 다형성과 한의학 虛實辨證 사이의 관련성에 대한 분석을 연구하였으나 통계적 유의성을 관찰하지 못하였다. Jung 등²²은 한국인 기관지 천식환자의 虛證, 實證群은 ACE Polymorphisms에 중요한 임상적 표현형과 연관성이 있다고 보고하였다.

최근 유전학이 발달함에 따라 천식의 유전자 다형성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 특히, CD46 유전자와 기관지 천식환자의 기도 염증의 억제 기전에 관련한 연구가 보고 되었고²⁵ CD46이 선천성, 후천성 면역과 관련하여 자가면역질환과 천식과의 상관관계가 연구되고 있다²⁶.

인간 CD46(membranec of actor protein)은 보체 인

자 중 C3b/C4b에 결합하는 세포표면의 당단백질이다. 숙주세포에서 보체 활성화의 억제 인자로 작용하며, 인체 세포에 광범위하게 분포 되어 있다²⁷⁻²⁹. CD46의 구성은 세린/트레오닌 리치도메인(serin/threonine, ST), 13개 아미노산, 막관통도메인(transmembrane domain, TM), 세포질의 꼬리(cytoplasmictail, CYT) 등 4개의 SCR(short consensus repeats)로 구성되어 있다^{30,31}.

CD46은 적혈구 및 일부 골수 세포를 제외한 모든 세포에서 발견되며, CD55(decay-acceleratingfactor, DAF), CD59와 함께 자가 세포(autologouscell)의 표면에 보체활성화 경로의 시작을 제어하는 결합 단백질로 작용한다^{27,29,32}. 이는 보체활성화 조절(regulators of complement activation, RCA) 유전자 클러스터의 패밀리로 구조적으로 약 60개의 아미노산 잔기(SCR)를 가지고 있으며 기능적으로 C3b/C4b에 결합하고 유전적으로 염색체 1번의 q32에 위치하는 것에 관련이 있다^{28,33,34}. 이러한 역할 이외에, 숙주 세포에 바이러스의 침입을 촉진하는 홍역바이러스에 대한 세포수용체로 알려져 있다.

정자에서 수정 시 난모세포와 정자의 융합에 관여하고, 태반의 합포체영양막층(syncytiotrophoblastlayer)에서 태아와 산모의 인터페이스에서 보체활성을 방지하는 작용을 하는 것으로 알려졌다³⁵⁻³⁸. 또한 조절 T1세포에서 CD4+의 분화를 유도하는 T-세포의 보조자극인자(costimulatory factor)로 작용한다. 조절 T1세포는 인터루킨-10의 분비에 의해서 면역반응을 억제하므로, 자가 면역을 방지하는 것으로 생각된다. 바이러스 및 세균성 병원체의 많은 수는 이러한 속성을 이용하여 직접 CD46에 결합하여 T 세포의 면역억제 표현형(immunosuppressive phenotype)을 유도할 것으로 보인다³⁹⁻⁴¹. CD46 한 연구는 미미한 상태고, 몇몇 논문에서 홍역 바이러스(Measlesvirus)와 CD46의 연관성에 관해 보고된 바 있다^{38,42,43}.

질병에 대한 유전자 연구는 기존 질병에 대한 경과 및 치료 그리고 예방에 이르기까지 광범위하게 영향을 미친다. 특히 기관지 천식과 같은 질환

군은 유전적인 원인 인자에 대한 관심과 연구가 활발해지고 있는데 이는 질병이 발병하기 전에 진단함으로써 질환이 발생할 수 있는 개체를 미리 찾아내서 예방할 수 있고, 질병이 발생하였을 경우에 각 개체 마다의 맞춤 치료를 할 수 있음에 큰 의미가 있다. 한의학에서는 질병을 진단, 치료함에 있어서 같은 질환이라도 사람에 따라 그 질병의 경과와 치료방법, 처방이 달라지게 되는 辨證 진단 체계가 이러한 유전학적인 맞춤의학과 일맥상통한다고 생각된다. 본 연구는 기관지 천식과 연관이 있는 CD46 유전자 다형성과 한의학적 辨證 진단 체계인 虛證 또는 實證群의 기관지 천식 환자를 통해 유전학적 연관성을 알아보고자 하였다.

건강대조군과 천식환자군, 虛證群과 實證群, 건강대조군과 천식환자 虛證群, 건강대조군과 천식환자 實證群으로 나누어 CD46 유전자 두 개의 SNP(rs138843816, Ser13Phe와 rs7144, 3'-UTR)에서 유전자형과 대립유전자를 분석하였다. 그 결과 건강대조군과 천식환자군의 상관성은 rs7144, 3'-UTR의 codominant 1 model과 dominant model에서 유의한 연관성을 보였다. 虛證群과 實證群에서도 rs7144, 3'-UTR의 codominant 1 model과 dominant model, log-additive model에서 유의성이 있었고, rs7144 C의 대립 유전자 빈도 역시 유의성을 나타냈다. 또한 虛證群과 實證群에서의 두 개의 CD46 SNP 일배체형 분석 결과 CT haplotype과 CC haplotype의 빈도는 차이를 보였고, 유의성이 관찰되었다. 건강대조군과 천식 환자 虛證群에서는 유전자형과 대립 유전자 빈도와 일배체형 분석 상 유의한 연관성을 보이지 않았다. 건강대조군과 천식 환자 實證群에서 rs7144, 3'-UTR SNP의 유전자형과 대립 유전자 빈도의 차이를 보여 유의한 연관성을 나타내었고 건강대조군과 實證群의 rs7144 C의 대립 유전자 빈도 역시 유의성을 나타내었다. 또한 건강대조군과 實證群의 SNP 일배체형 분석에서 CT haplotype과 CC haplotype의 빈도는 차이를 보였고, 유의성이 관찰되었다.

이번 연구 결과에서 알 수 있듯이, 유전자 CD46의 다형성은 한국인 기관지 천식 환자의 虛實 辨證 중에서도 實證群과의 유의한 연관성이 있었다. 한국인 천식환자를 한의학 辨證 진단체계인 虛證과 實證 그룹으로 나누어 CD46 유전자 다형성과 한국인 기관지 천식 관련 상관성을 밝히는데 큰 의의가 있다고 생각한다. 다만 연구에 참여한 환자 수가 적다는 것이 가장 큰 아쉬움이다. 앞으로 더 많은 천식 환자를 대상으로 유전학과 한의학의 상관관계에 관한 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결 론

본 연구는 천식환자군 53명, 건강대조군 95명으로 총 148명을 대상으로 진행하였고, 천식환자군을 24명의 虛證과 29명의 實證의 두 그룹으로 나누어 연구하였다. CD46 두 개의 SNP(rs138843816, Ser13Phe and rs7144, 3'-UTR)와 한국인 기관지 천식 虛證, 實證 환자와의 유전학적인 연관성을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 건강대조군과 천식 환자군의 상관성은 rs7144, 3'-UTR의 codominant 1 model과 dominant model에서 유의성이 있었다.
2. 천식환자의 虛證群과 實證群의 상관성은 rs7144, 3'-UTR의 codominant 1 model과 dominant model, log-additive model에서 유의성이 있었고, rs7144 C의 대립 유전자 빈도는 유의성을 나타냈다.
3. 천식환자의 虛證群과 實證群의 SNP 일배체형 분석은 CT haplotype과 CC haplotype은 빈도의 차이를 보였고, 유의한 차이를 보였다.
4. 건강대조군과 천식환자 虛證群에서는 유전학적인 연관성은 없었다.
5. 건강대조군과 천식환자 實證群에서는 rs7144, 3'-UTR의 codominant 1 model과 dominant model, log-additive model에서 유의성이 있었고, rs7144 C의 대립 유전자 빈도는 유의성을 나타냈다.

6. 건강대조군과 천식환자 實證群의 SNP 일배체형 분석에서 CT haplotype과 CC haplotype은 빈도의 차이를 보였고, 유의성이 있었다.

참고문헌

1. 대한 결핵 및 호흡기학회. 호흡기학. 서울: 군자출판사; 2007, p. 325-6.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59(5):469.
3. 박춘식. 천식의 유전적 병인. 결핵 및 호흡기질환. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2006;60(4): 391-6.
4. Meyers DA. Genetics of asthma and allergy: what have we learned? *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):439-46.
5. Yao TC, Kuo ML, See LC, Chen LC, Yan DC, Ou Ls, et al. The RANTES promotor polymorphism: a genetic risk factor for near-fatal asthma in Chinese children. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(6):1285-92.
6. Sohn MH, Kim SH, Kim KW, Jee HM, Park HS, Kim KE. RANTES gene promoter polymorphisms are associated with bronchial hyperresponsiveness in Korean children with asthma. *Lung* 2008; 186(1):37-43.
7. 황우석, 정승연, 김진주, 정희재, 정승기. 한국인 천식환자의 Monocyte chemo attractant protein1 유전자 다형성에 대한 분석. *대한한방내과학회지* 2008;29(1):32-41.
8. 유승렬, 정승연, 정주호, 김진주, 정승기. 한국인 기관지 천식환자에서 허실변증과 Glutathione-S-Transferase 유전자의 다형성연구. *대한한방내과학회지* 2007;28(3):453-63.
9. 이종극. 질병유전체분석법 2. 서울: 월드사이언스;

- 2010, p. 113-4.
10. American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(1):309-29.
 11. 최준용, 황우석, 이재성, 정희재, 이형구, 정승기. 기관지 천식환자의 허실변증에 따른 청상보하탕의 임상효과. 대한한방내과학회 추계학술대회논문집 2003;91-9.
 12. 이재성, 정승연, 이근영, 이경기, 정희재, 이형구, 등. 허실변증과 가미청상보하탕의 임상효과. 대한한방내과학회 2004;25(3):379-87.
 13. Ivaschenko TE, Sideleva OG, Baranov VS. Glutathione-S-transferase micro and theta gene polymorphisms as new risk factors of atopic bronchial asthma. *J Mol Med* 2002;80(1):39-43.
 14. Venter JC, Adams MD, Myeres EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291(5507):1304-51.
 15. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
 16. Wechsler ME, Israe IE. How pharmacogenomics will play a role in the management of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(1):12-8.
 17. Edfors-Lub M. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol* 1971;26(4):249-85.
 18. Burrows B, Sears MR, Flannery EM, Herbenson GP, Holdaway MD, Silva PA. Relation of the course of bronchial responsiveness from age 9 to age 15 to allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4):1302-8.
 19. Bousquet J, Chanez P, Vignola AM, Lacoste JY, Michel FB. Eosinophil inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(5 Pt 2):33-8.
 20. Vercelli D. Genetic polymorphism in allergy and asthma. *Curr opin Immunol* 2003;15(6):609-13.
 21. 김상현, 박홍우, 손성욱, 이상민, 오선영, 김선신, 등. Leukotriene C4 Synthase 유전자 Promotor 부위 유전자 다형과 아스피린과민성 천식의 연관성. 천식 및 알레르기 2006;26(2):115-21.
 22. Jung SK, Ra J, Seo J, Jung HJ, Choi JY, Cho YJ, et al. An Angiotensin I converting enzyme polymorphism is associated with clinical phenotype when using differentiation-syndrome to categorize korean bronchial asthma patients. *Evid Based Complement Alternat Med* 2011;498138.
 23. Karam RA, Pasha HF, El-Shal AS, Rahman HM, Gad DM. Impact of glutathione-S-transferase gene polymorphisms on enzyme activity, lung function and bronchial asthma susceptibility in Egyptian children. *Gene* 2012;497(2):314-9.
 24. Daneshmandi S, Pourfathollah AA, PourpakZ, Heidarnazhad H, Kalvanagh PA. Cytokine gene polymorphism and asthma susceptibility, progress and control level. *Mol Biol Rep* 2012;39(2):1845-53.
 25. Tsai YG, Niu DM, Yang KD, Hung CH, Yeh YJ, Lee CY, et al. Functional defect of CD46-induced regulatory T cells to suppress airway inflammation mite allergic asthma. *Laboratory investigation* 2012;92:1260-9.
 26. J Cardone, Le Fricc, C Kemper. CD46 in innate and adaptive immunity. *Clinical and Experimental Immunology* 2011;164(3):301-11.
 27. Seya T, Atkinson JP. Functional properties of membranes of actoprotein of complement. *Biochem J* 1989;264:581.
 28. Liszewski MK, Post TW, Atkinson JP. Membrane cofactor protein(MCP orCD46): newest member of the regulators of complement activation gene

- cluster. *Annu Rev Immunol* 1996;9:431-55.
29. Liszewski MK, Atkinson JP. Membrane of actor protein(MCP;CD46). Isoforms differ in protection against the classical pathway of complement. *J Immunol* 1996;156(11):4415-21.
 30. Reid KBM, Day AJ. Structure-function relationships of complement components. *Immunol Today* 1989;10(6):177-80.
 31. Pollard AJ, Flanagan BF, Newton DJ, Johnson PM. A novel isoform of human membrane cofactor protein(CD46) mRNA generated by intron retention. *Gene* 1998;212(1):39-47.
 32. Frolikova M, Stopkova R, Antalikova J, Johnsons PM, Stopka P, Dvorakova-Hortova K. Role of complement regulatory proteins CD46, CD55 and CD59 in reproduction, *Folia Zoologica* 2012;61(1):84-94.
 33. Lublin DM, Liszewski K, Post TW, Arce MA, leBeau MM, Rebentisch MB, et al. Molecular cloning and chromosomal localization of human membrane cofactor protein(MCP). Evidence for inclusion in the multigene family of complement-regulatory proteins. *J Exp Med* 1988;168(1):181-94.
 34. Liszewski MK, Leung M, Cui WY, Subramanian VB, Parkinson J, Barlow PN, et al. Dissecting it is important for complement regulatory activity in membrane cofactor protein(MCP; CD46). *Journal of Biological Chemistry* 2000;275(48):37692-701.
 35. Gerlier D, Trescol-Biemont MC, Varior-Krishnan G, Nanche D, Fugier-Vivier I, Rabourdin-Combe C. Efficient major histocompatibility complex class II-restricted presentation of measles virus relies on hemagglutinin-mediated targeting to its cellular receptor human CD46 expressed by murine B cell. *J Exp Med* 1994;179(1):353-8.
 36. Iwata K, Seya T, Ueda S, Ariga H, Nagasawa S. Modulation of complement regulatory function and measles virus receptor function by serine-threonine-rich domains of membrane cofactor protein(CD46). *Biochem J* 1994;304(1):169-75.
 37. Hara T, Suzuki Y, Nakazawa T, Nishimura H, Nagasawa S, Nishiguchi M, et al. Post-translational modification and intra cellular localization of a splice products of CD46 cloned from human testis: role of the intracellular domains in O-glycosylation. *Immunology* 1998;93(4):546-55.
 38. Holmes CH, Simpson KL, Okada H, Okada N, Wainwright SD, Purcell DF, et al. Complement regulatory proteins-27-at the feto-maternal interface during human placental development: distribution of CD59 by comparison with membrane cofactor protein(CD46) and decay accelerating factor(CD55). *Eur J Immunol* 1992;22(6):1579-85.
 39. Truscott SM, Abate G, Price JD, Kemper C, Atkinson JP, Hoft DF. CD46 engagement on human CD4+T cells produces Tregulatorytype-like regulation of antimycobacterial T cell responses. *Infect Immun* 2010;78(12):5295-306.
 40. NiChoileain S, Astier AL. CD46 processing :a means of expression. *Immunobiology* 2012;217(2):169-75.
 41. Anne L Astier. T-cell regulation by CD46 and its relevance in multiple sclerosis. *Immunology* 2008;124(2):149-54.
 42. Hakulinen J, Junnikkala S, Sorsa T, Meri S. Complement inhibitor membrane cofactor protein (MCP; CD46) is constitutively shed from cancer cell membranes in vesicles and converted by a metalloproteinase to a functionally active soluble form. *Eur J Immunol* 2004;34(9):2620-9.
 43. Christiansen D, Loveland B, Kyriakou P, Lanteri M, Rubinstein E, Gerlier D. Chimeric CD46/DAF molecules reveal acryptic functional role for

한국인 기관지 천식 虛證, 實證 환자와 CD46 유전자 다형성과의 관계

SCR1 of DAF in regulating complement activation.

Molecular Immunology 2000;37(12-13):687-96.

【별첨 1】 Classification criteria of E.S Group and D.S Group.

실증 (實證, E.S)	허증 (虛證, D.S)
<p>1. 외감풍한(外感風寒)</p> <p>1) 기침이 발작적으로 일어난다. 2) 가래가 묽다. 3) 가래가 백색이다. 4) 오한이 있다.* 5) 두통이 있다.* 6) 몸이 여기저기 아프다.* 7) 입이 마르거나 갈증이 없다.</p>	<p>1. 폐허(肺虛)</p> <p>1) 기침이 발작적으로 일어난다. 2) 숨이 빠르고 급하다. 3) 말하는 것이 힘이 없다.* 4) 기침소리가 적으면서 낮은 소리가 난다.* 5) 낮에 땀을 많이 흘린다.* 6) 입이 마르다. 7) 얼굴이 약간 붉은색을 띤다. 8) 얼굴이 창백하고 기력이 없다.</p>
<p>2. 담습내성(痰濕內盛)</p> <p>(1) 담습(痰濕)</p> <p>1) 기침이 발작적으로 일어난다. 2) 가래가 많다.* 3) 가래가 끈적끈적하다. 4) 가래를 뱉어도 상쾌해지지 않는다.* 5) 가슴이 답답하다. 6) 속이 미식미식(매스매스)하다.* 7) 입맛이 없다.</p> <p>(2) 한담(寒痰)</p> <p>1) 추운날씨나 찬바람을 쐬면 기침이 심해진다. 2) 가래가 묽다. 3) 가래가 백색이다.* 4) 가래에 거품이 많이 있다. 5) 가슴이 답답하다. 6) 얼굴빛이 어둡고 푸른빛이 돈다.* 7) 몸이 차며 따뜻한 물을 마시는 것을 좋아한다.*</p> <p>(3) 담열(痰熱)</p> <p>1) 호흡이 빠르고 급하다.* 2) 기침소리가 높고 거칠다. 3) 가래가 끈적끈적하다. 4) 가래가 황색이다.* 5) 가슴이 답답하다. 6) 얼굴이 붉고 땀이 많이 난다. 7) 갈증이 있으며 물을 많이 마시고자 한다.*</p>	<p>2. 심신허손(心腎虛損)</p> <p>1) 천식증상이 5년 이상 되었다. 2) 숨들이 쉬는 것이 짧고 어렵다.* 3) 움직이면 숨이 차는 증상이 심해진다.* 4) 평소 피곤함을 많이 느낀다. 5) 몸이 붓거나 소변이 자주 나온다. 6) 자고 난 후 식은땀을 흘린다.* 7) 손발이 차다. 8) 손바닥 · 발바닥 가슴부위가 화끈거리며 열이 난다.</p> <p>3. 상실하허(上實下虛)</p> <p>1) 기침이 발작적으로 일어난다. 2) 가래가 많다.* 3) 움직이면 숨이 차는 증상이 심해진다.* 4) 허리가 아프거나 시리다.* 5) 손발이 차다. 6) 몸이 붓거나 소변이 자주 나온다. 7) 가슴이 두근두근하는 증상이 있다. 8) 오후에 광대뼈가 붉어지거나 또는 얼굴이 달아오른다.</p>

E.S : excess syndrome

D.S : deficiency syndrome