

凉膈散火湯이 少陽人 腦硬塞症 患者의 細胞活性物質 生成調節에 미치는 影響

권덕윤* · 김경요*

Abstract

Studies on the Regulatory Effect of Cytokine Production in Patients with Cerebral Infarction by Yangkyuksanhwatang

Kweon Deog-yun · Kim Kyung-yo

Dept. of Oriental Medicine, Graduate School of Wonkwang University

1. Purpose

This studies the regulatory effect of cytokine production in Soyangin patients with cerebral infarction by Yangkyuksanhwatang.

2. Method

ELISA

3. Result & Conclusion

Yangkyuksanhwatang(YST) is a prescription for the cerebral infarction (CI) patients of Soyangin according to Sasang constitution philosophy. Soyangin patients with CI were treated with YST during the acute stage. Clinical signs of CI disappeared markedly in about 2 to 4 weeks after oral administration of YST in all patients. The mean interleukin (IL)-2 plasma levels were slightly lower in the patients with CI than in the normal groups, whereas the mean IL-4, IL-6 and IgE levels were significantly higher in the patients. There were no significant differences in interferon- γ (IFN- γ) levels between the groups. Serum IFN- γ and IL-2 levels derived from T helper (Th)1 cells were elevated significantly in the patients with CI by YST administration. Significant reduced plasma levels of IL-4 and IL-6 derived from Th2 cells and IgE were observed in the patients treated with YST. During the period of YST administration, there were no other adverse effects.

The data indicate that YST has a good CI treatment effect, and that its action may be due to regulation of cytokine production.

Key words: Sasang constitution; Yangkyuksanhwatang; Cerebral infarction; Cytokine

* 원광대학교 한의과대학 사상의학교실
교신저자 : 권덕윤 주소) 경기도 성남시 수정구 수진2동 2950(2층) 전화) (031)710-3723

I. 서론

涼隔散火湯은 李¹⁾의 『東醫壽世保元』에 처음 收錄된 處方으로 少陽人 胃受熱 裏熱病의 胸膈熱證에 清陽上升을 목적으로 사용된다. 涼隔散火湯의 정확한 약리학적 기전은 밝혀지지 않았으나 金²⁾의 研究나 南³⁾의 實驗의 研究에 의하면 少陽人의 中風 治療에 效果가 있음을 알 수 있다.

免役系는 모든 질병의 진행과 치유에서 중요한 역할을 수행하는데 세포활성물질들은 면역반응에서 중요한 기능을 나타낸다. 최근의 연구에 의하면 뇌 신경질환 환자의 뇌척수액에서 B세포, T세포, 단구, 신경세포 및 간세포의 분화인자로 알려져 있는⁸⁻¹⁰⁾ IL-6 수준이 높게 관찰되는 보고¹¹⁻¹³⁾들이 있는데 이는 중추신경계의 질환에서 세포활성물질의 역할에 대한 연구의 시작이다.

최근 四象處方의 效果를 면역학적으로 연구하고자 하는 시도가 점차 이루어지고 있으나⁷⁾, 아직 세포활성물질들간의 상호 관계나 이에 대한 四象方劑의 調節效果에 대한 연구는 아직 시도된 적이 없었다. 따라서 저자는 뇌경색증 환자에게 涼隔散火湯을 투여했을 때 세포활성물질의 조절에 영향을 주는지 연구하고자 하였다. 少陽人으로 분류된 腦硬塞症 患者의 말초혈액을 채취하여 涼隔散火湯 투여 전후의 Th1세포로부터 유도되는 IL-2, IFN- γ 및 Th2 세포로부터 유도되는 IL-4, IL-6 수준의 변화를 연구하였다. 또한 주로 IL-4에 의해 합성이 증가되는 IgE의 변화와, 염증성 세포활성물질로 잘 알려진 TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α)의 수준도 분석하였다. 그 결과 涼隔散火湯이 少陽人 뇌경색증 환자의 세포활성물질의 생성조절에 유의성 있는 영향이 있기에 이를 보고하고자 한다.

II. 실험

1. 대 상

1) 실험군

圓光大學校 韓醫科大學 光州韓方病院 四象醫學科에 1998년 7월에서 8월에 來院한 中風 환자 중 少陽人 10人을 대상으로 실험하였다. 이들 중 男子가 6명, 女子가 4명이었으며 평균 연령은 63세, 연령

범위는 42-76세 사이였다. 이들은 腦卒中의 臨床 症狀을 가진 자들로 computerized tomography(CT) 상에서 뇌경색증(cerebral infarction, CI)으로 확진되고, QSCCⅡ 및 同 病院의 四象醫學科 專門醫의 體質診斷을 통해 少陽人이라고 確認된 자들로, 涼隔散火湯의 適應症에 해당된다고 판단된 환자들이다. 다만, 최근의 其他 藥物(洋藥 등)의 服用 經歷이 있는 자는 排除하였다.

2) 대조군

對照群은 체질과 상관없이 건강한 성인 10人을 대상으로 하였다. 이들은 男子 5명, 女子 5명으로 평균 연령은 62.5세이고, 연령의 분포는 41-68세 사이였다.

3) 채혈 및 혈장 관리

上記 檢査를 통해 腦硬塞症으로 확진되고 體質檢査상 少陽人으로 확인된 환자 10人으로부터 採血하여, 遠心分離後 血漿을 얻은 다음 定量하기 전까지 -80℃에 보관하였다. 採血은 入院 當時에 採血하여 뇌경색증 환자에서의 세포활성물질 수준의 변화를 살펴보고, 2차 採血은 2-4주간 涼隔散火湯을 投與하여 臨床症狀이 호전된 후에 시행하여, 이를 入院 당시의 수준과 비교하였다.

2. 처방 및 투약

實驗에 사용한 涼隔散火湯은 圓光大學校 韓醫科大學 光州韓方病院에서 購入한 후 精選하여 사용하였다. 處方은 李濟馬의 『東醫壽世保元』¹⁾에 준하였으며 每回 1貼씩을 煎湯하여 1日 3回 經口 投與하였다. 1貼의 분량은 다음과 같다.

Prescription of Yangkyuksanhwatang

Drug Name	Weight (g)
生地黃	Rehmanniae Radix 8.0
忍冬	Lonicera Japonica 8.0
連翹	Forsythiae Fructus 4.0
山梔子	Gardeniae Fructus 4.0
薄荷	Menthae Herba 4.0
知母	Anemarrhenae Rhizoma 4.0
石膏	Gypsum Fibrosum 4.0
荊芥	Schizonepetae Herba 4.0
防風	Ledebouriellae Radix 4.0
Total amount 44.0	

3. IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-6 및 TNF- α 의 측정

각 세포활성물질의 정량을 위한 ELISA(enzyme-linked immuno-sorbent assay)는 96wells 플레이트를 이용하여 이중으로 실험하였다. 각 세포활성물질 단클론항체(R/D systems, Minneapolis, MN, USA)를 1 μ g/ml로 만들어 플레이트에 100 μ 씩 입힌 다음 4 $^{\circ}$ C에서 하룻밤 동안 배양하였다. 0.05% tween-20(Sigma, St. Louis, MO, USA)을 함유한 phosphate buffered saline (PBS)으로 씻어 내고 1% bovine serum albumin (BSA), 5% sucrose, 0.05% NaN₃가 함유된 PBS로 1시간 동안 저지하였다. 3회 이상 씻어 낸 다음 혈장 혹은 각 세포활성물질의 표준품을 첨가하고 37 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 배양하였다. 다시 씻어 낸 다음 0.2 μ g/ml의 바이오틴결합 항-인체 세포활성물질을 첨가하여 37 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 배양하고, streptavidin- alkaline phosphatase를 첨가하여 37 $^{\circ}$ C에서 20분 동안 배양하였다. ABTS(2,2'-azinobis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)) substrate, Sigma, St. Louis, MO, USA)를 첨가한 다음 ELISA 판독기를 사용하여 450nm에서 발색도를 측정하였다. 표준 곡선은 재조합 세포활성물질들(R&D systems)을 사용하여 결정하였다.

III. 결 과

1. IFN- γ 수준 변화

혈장 중 IFN- γ 의 수준은 중풍환자군이 정상대조군(140.5 \pm 13.7 pg/ml)보다 약간 낮았다. 그러나 凉膈散火湯을 경구복용 시킨 후 혈장 중 IFN- γ 수준은 증가하였으나 유의성은 없었다 (Fig. 1).

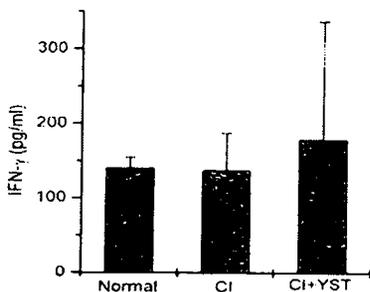


Fig. 1. Effect of YST on plasma IFN- γ level. YST was administered to the patients with CI orally for 2 to 4 weeks. Data are shown as mean \pm SD. YST : Yangkyuksanhwatang CI : cerebral infarction

2. IL-2 수준 변화

혈장 중 IL-2 수준 역시 중풍환자군이 정상대조군(186.9 \pm 11.4 pg/ml)보다 약간 낮았다. 그러나 凉膈散火湯을 경구복용시킨 후 혈장 중 IL-2 수준은 증가하였다 (Fig. 2).

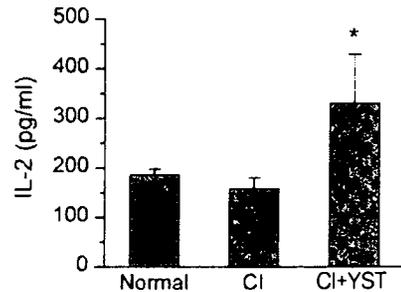


Fig. 2. Effect of YST on plasma IL-2 level. YST was administered to the patients with CI orally for 2 to 4 weeks. Data are shown as mean \pm SD. * Significant difference from each group by Mann-Whitneys u test at $p < 0.01$.

3. IL-4 수준 변화

혈장 중 IL-4 수준은 중풍환자군이 정상대조군(101.7 \pm 17.2 pg/ml)보다 훨씬 높았다. 그러나 凉膈散火湯을 경구복용시킨 후 혈장 중 IL-4 수준은 감소하였다 (Fig. 3).

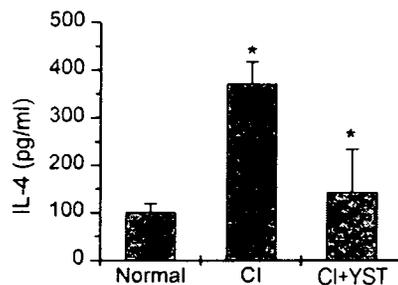


Fig. 3. Effect of YST on plasma IL-4 level. YST was administered to the patients with CI orally for 2 to 4 weeks. Data are shown as mean \pm SD. * Significant differences from normal group and CI group, CI and YST group by Mann-Whitneys u test at $p < 0.01$.

4. IL-6 수준 변화

혈장 중 IL-6 수준은 중풍환자군이 정상대조군

($68.7 \pm 16.3 \text{ pg/ml}$)보다 훨씬 높았다. 그러나 凉膈散火湯을 경구복용시킨 후 혈장 중 IL-6 수준은 감소하였다 (Fig. 4).

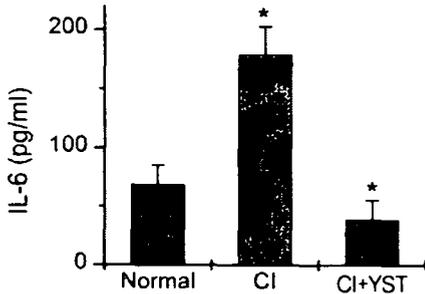


fig. 4. Effect of YST on plasma IL-6 level. YST was administered to the patients with CI orally for 2 to 4 weeks. Data are shown as mean \pm SD. * Significant differences from normal group and CI group, CI group and CI + YST group by Mann-Whitneys u test at $p < 0.01$.

5. IgE 수준 변화

혈장 중 IgE 수준은 중풍환자군이 정상대조군($87.0 \pm 10.7 \text{ pg/ml}$)보다 훨씬 높았다. 그러나 凉膈散火湯을 경구복용 시킨 후 혈장 중 IgE 수준은 감소하였다 (Fig. 5).

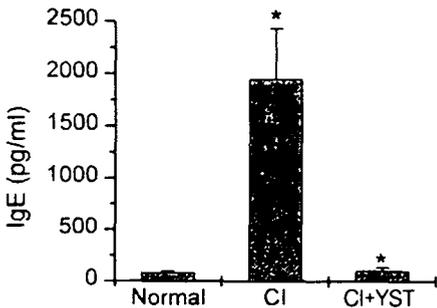
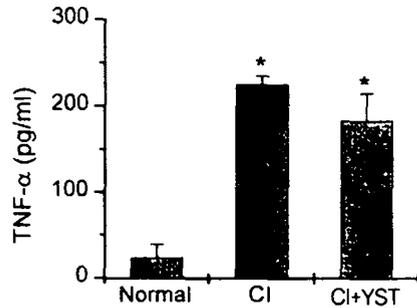


Fig. 5. Effect of YST on plasma IgE level. YST was administered to the patients with CI orally for 2 to 4 weeks. Data are shown as mean \pm SD. * Significant differences from normal group and CI group, CI group and CI + YST group by Mann-Whitneys u test at $p < 0.01$.

6. TNF- α 수준 변화

혈장 중 TNF- α 수준은 중풍환자군이 정상대조군($23.88 \pm 15.5 \text{ pg/ml}$)보다 현저히 높았다. 凉膈散火

湯의 경구복용에 의해 환자 혈장 중 TNF- α 수준이 중풍환자군에 비하여 약간 감소하였다 (Fig. 6).



* Significant differences from normal group by Mann-Whitneys u test at $p < 0.01$.

Fig. 6. Effect of YST on plasma TNF- α level. YST was administered to the patients with CI orally for 2 to 4 weeks. Data are shown as mean \pm SD.

IV. 고찰

凉膈散火湯은 李¹⁾의 『東醫壽世保元』에 처음 收錄된 處方으로 臟腑積熱을 治하고 三焦六經諸火를 瀉하는 陳⁴⁾의 凉膈散 變方으로 凉膈散에서 瀉火之劑인 大黃, 芒硝, 黃芩과 補脾胃하는 甘草를 除去하고 瀉胃火 生津하는 石膏, 補腎水 滋陰하는 生地黃, 知母, 清熱解毒하는 忍冬, 祛風濕 清利頭目咽喉하는 荊芥, 防風을 加한 것으로 少陽人 裏熱病人 胸膈熱證을 다스리는 體質處方으로 凉膈散에 비해 넓게 응용될 수 있는 處方이다. 胸膈熱證에 사용하는 대표적 處方인 凉膈散火湯은 生地黃, 忍冬, 連翹, 山梔子, 薄荷, 石膏, 防風, 荊芥 등으로 構成되어 있다³⁾. 凉膈散火湯은 少陽人의 中風에 자주 이용되는 處方으로 精確한 藥理학적 기전은 밝혀지지 않았지만 金²⁾의 研究나 南³⁾의 實驗的 研究에 의하면 中風 治療에 效果가 있음을 알 수 있다.

면역이란 몸에 대해 이물질로 작용하는 환경인자에 대한 방어작용을 하기 위해 몸에 의해 사용되는 모든 기전을 일컫는다⁴⁾. 免役系는 모든 질병의 진행과 치유에서 중요한 역할을 수행하는데 세포활성 물질들은 면역반응에서 중요한 기능을 나타낸다. 면역반응에 관여하는 림프계세포, 염증세포, 조혈계세포들은 서로 다른 기능을 가진 세포들이 직접 접촉

하거나 이들 세포들이 분비하는 단백질에 의하여 자극을 전달하여 효율적인 기능을 가지게 되는 데 이들 세포들이 분비하는 분자량이 작은 단백질을 세포활성물질이라 하며⁶⁾ 세포활성물질들은 자연면역과 특이면역의 대부분에서 중요한 기능을 나타낸다.

최근에 CD4+ T세포에는 T helper 0 (Th0), Th1 혹은 Th2와 같은 아형이 있는 것이 알려졌다. 생쥐 CD4+ T세포에는 서로 다른 세포활성물질을 분비하는 Th세포의 두 가지 형이 있고¹⁴⁾ 이들 Th1 및 Th2세포는 인간 T세포에서도 발견되었다¹⁵⁾. 이들 Th1 세포와 Th2 세포는 생산해낼 수 있는 세포활성물질의 종류에 따라 구분된 것으로, Th2 세포는 IgE 항체 합성을 유도하는 IL-4, IL-5 및 IL-6를 합성한다¹⁶⁾. 반면에 Th1세포는 IgE 항체반응과 Th2세포의 분화를 억제하는 IFN- γ 및 IL-2를 합성한다¹⁷⁾. 뇌신경질환 환자의 뇌척수액에서 B세포, T세포, 단구, 신경세포 및 간세포의 분화인자로 알려져 있는⁸⁻¹⁰⁾ IL-6 수준이 높게 관찰되는 보고¹¹⁻¹³⁾, brain ischemia에서 TNF- α 의 역할³⁵⁾, Alzheimer disease와 vascular dementia에서 TNF- α 의 생성³⁶⁾, CNS ischemia에서 IL-6의 변화³⁷⁾ 등이 보고되고 있어 중추신경계의 질환에서 세포활성물질의 역할에 대한 연구가 활발히 시작되고 있음을 알 수 있다.

최근 四象醫學系에서는 四象處方의 효과를 면역학적 측면에서 입증하고자 하는 시도가 점차 이루어지고 있으나 면역반응에 관여하는 세포활성물질의 생성 조절이 효과적인지에 관한 연구는 아직 없었다. 이에 저자는 少陽人 뇌경색증 환자에게 涼膈散火湯을 투여하여 세포활성물질의 생성조절에 영향을 미치는지 실험하고자 하였다. 실험방법으로는 혈장 중 세포활성물질 혹은 항체의 농도를 측정하는데 ELISA법이 광범위하게 사용되고 있기 때문에 혈장 중 이들 물질을 특이적으로 검출하기 위하여 감도가 높은 이 방법을 선택하였다. 少陽人으로 분류된 腦硬塞症 患者의 말초혈액을 채취하여 涼膈散火湯 투여 전후의 Th1세포로부터 유도되는 IL-2, IFN- γ 및 Th2 세포로부터 유도되는 IL-4, IL-6 수준의 변화를 연구하였다. 또한 주로 IL-4에 의해 합성이 증가되는 IgE의 변화와, 염증성 세포활성물질로 잘 알려진 TNF- α 의 수준을 분석하였다.

저자는 뇌경색증환자의 혈장 중 IFN- γ 와 IL-2 수

준이 약간 낮은 반면에 IL-4, IL-6 및 IgE 수준은 정상대조군보다 약간 높은 것을 발견하였다. 그러나 뇌경색증환자에게 양격산화당을 투여하여 IFN- γ 와 IL-2 수준은 증가를 나타냈고 IL-6와 IgE 수준은 감소하였다.

IFN- γ 는 단구와 대식세포에서 항원 특이적·비특이적 면역반응을 통하여 면역조절능을 증가시키는 중요한 역할을 한다^{18,19)}. IFN- γ 는 Th1 세포의 활성도를 증가시켜서 세포 증재성 면역을 증가시키는 반면 Th2 세포의 증식을 억제하여 체액성 면역을 억제하는 경향이 있다. 이것은 Th2 세포에 의한 IL-4의 생산을 감소시킬 뿐 아니라 B 세포에 대한 IL-4의 작용을 강력하게 억제하고 특히 IgE 생산을 억제한다²⁰⁾. IFN- γ 분비가 감소되면 IgE 생성의 증가 혹은 항원제거 능력의 감소로 아토피 증상이 심해진다²¹⁾. IFN- γ 가 IgE 생성을 억제하는 기전은 B 세포에서 IL-4 효과 차단 때문인 것^{22,23)}과 이미 스윗치된 세포에서 IgE 생성을 억제하는 것^{24,25)}으로 밝혀졌다.

본 연구에서 뇌경색증 환자에서 IFN- γ 가 감소하였다는 것은 뇌경색증 환자의 Th2 세포의 증식 및 IL-4의 생산, IL-4의 B 세포에 대한 작용, IgE생성이 전반적으로 항진될 가능성을 암시한다.

IL-2는 T 세포의 증식에 깊이 관여하는 인자이며, IFN- γ , TNF- α 등 다양한 세포활성물질의 생산·분비를 촉진한다. IL-2가 활성화된 대식세포에 계속 작용하면 대식세포의 미생물살해 및 세포독성 활성을 증가시키고, hydrogen peroxide, TNF- α , IL-6의 분비를 촉진한다²⁰⁾.

따라서 뇌경색증 환자에서 IL-2가 약간 감소했다는 것은 뇌경색증 환자에서 IFN- γ , TNF- α 등 다양한 면역학적 매개 물질의 역할이 저하되는 경향이 있음을 암시한다.

본 연구에서는 IFN- γ , 및 IL-2의 경미한 감소를 보였던 뇌경색증 환자에게 涼膈散火湯을 투여함으로써 IFN- γ 및 IL-2 수준이 상승하는 것을 볼 수 있었다. 涼膈散火湯이 Th1계의 세포활성물질의 생성을 증가시키고, Th2계의 세포활성물질의 생성을 억제하는 방향으로 작용한 것으로 볼 수 있다.(fig.1, fig. 2)

IL-4는 활성화된 Th2 세포와 비만세포에서 분비

되며, B 세포의 증식을 돕는다. 이 물질은 heavy chain class switch의 중요한 조절인자로 IgE에 대한 switching을 증진시킨다. IL-4는 Th2 세포의 유도를 증진시키는데, 이들은 호산구 및 비만세포의 증식과 활성을 조절한다. 이런 간접적 조절 작용은 IgE 생산에 직접 영향을 미치므로, IL-4가 알러지성 질환에 핵심적인 역할을 함을 암시한다. 혈장 중 IL-4의 수준은 아토피 소아에서 혈장 IgE 수준과 매우 밀접한 관련이 있다는 것이 밝혀져 있다²⁶⁾. 즉 IgE 조절에 있어서 IL-4의 역할은 과도한 IgE 생성과 관련된 많은 질환에서 증명된 것이다. 이와 반대로 IL-4는 Th1 세포의 기능을 억제하여 세포성 면역의 여러 면을 통제하고 있다. 이런 점들은 IL-4가 T 세포 증재성 자가면역질환의 치료 등에 임상적 유용성을 가질 가능성을 암시한다²⁰⁾.

본 연구결과에서도 뇌경색증 환자에서 IL-4 수준의 증가는 알레르기 질환에서 발견되는 높은 수준의 IgE 수준과 밀접한 관련성이 있는 것이 관찰되었다. 뇌경색증 환자에서 IL-4가 상승을 보이는 원인이나 기전에 대해서는 밝혀지지 않았지만, 뇌경색증 환자의 병리적 상황이 면역계에도 현저한 영향을 미치고 있음을 잘 보여주고 있다. 涼隔散火湯의 투여는 정상치보다 증가되어 있는 뇌경색증 환자의 IL-4 수준을 거의 정상에 가까운 수준까지 회복시켰는데, 이를 통해 涼隔散火湯이 뇌경색증 환자에게 나타난 비정상적인 면역학적 반응을 억제하고 정상화시키고 있음을 확인할 수 있었다.(fig.3)

IL-6는 면역 염증과정과 형질세포의 분화 및 간세포에 의한 급성기반응단백질 생성 자극에 중요한 다기능성 조절인자로 알려져 있다⁸⁻¹⁰⁾. Bjorck²⁷⁾ 등은 IL-6 antisense oligonucleotides가 IL-4 및 항-CD40 항체로 자극된 인간 B세포로부터 IgE 생성을 억제하는 것을 관찰하였다. 즉 IL-6 역시 IgE 생성과 밀접한 관련성이 있는 것을 알 수 있다.

본 연구에서 뇌경색증 환자의 IL-6 역시 정상 대조군보다 증가해 있었다. 이는 뇌신경질환 환자의 뇌척수액에서 높은 IL-6수준이 관찰되었다는 보고들^{11,13,29)} 및 IL-6의 과도한 생산이 노화와 만성적인 스트레스 동안의 발병에 중요한 역할을 한다²⁸⁾는 견해와 유관하리라 여겨진다. 한편 涼隔散火湯 투여는 뇌경색증 환자의 비정상적으로 상승된 IL-6 수준을

억제하여 정상화시키는 것을 볼 수 있었다. IL-6 역시 IgE 생산과 밀접한 관련을 가지고 있음에 주목할 때 涼隔散火湯이 면역글로부린 생산에도 영향을 미칠 것이라는 추측을 가능하게 하고 있다.(fig.4)

인체에서 IgE 항체의 조절은 일차적으로 IL-4와 IFN- γ 에 의해 매개된다.³⁰⁻³²⁾ IL-4는 B세포를 활성화하여 IgE 항체를 생성시키고, IFN- γ 는 이러한 효과를 억제한다¹⁹⁾. 쥐 실험모델에서도 IgE 항체 반응의 유도와 조절에 IL-4와 IFN- γ 의 결정적인 역할이 확실하게 증명되었다³³⁾. 뇌경색증 환자에서 IL-4의 수준이 매우 증가해 있고 IFN- γ 의 수준은 경미한 저하를 보이고 있었으므로 IgE의 수준이 상승해 있을 가능성이 많으리라 사료되었는데, 실험 결과 역시 뇌경색증 환자에서 IgE의 수준이 정상 수준보다 증가해 있었다. 알러지 환자가 아닌 뇌경색증 환자에서 이런 IgE의 상승은 뇌경색증의 병리 상태에 수반되는 세포활성물질망계의 변화와 유관하리라 생각된다.

그러나 涼隔散火湯을 투여한 후 비정상적으로 항진되어 있는 IgE 수준은 저하되었다. 이런 작용은 涼隔散火湯이 각종 알러지성 질환에서 동반되는 면역학적 이상 반응에도 이용될 수 있으리라는 가능성을 보여주고 있다.(fig.5)

TNF- α 의 변화도 비교하였으나 涼隔散火湯을 투여한 환자에서 중풍환자군에 비하여 약간 감소하였다. 이는 양격산화당이 종양의 치료에도 효과가 있으리라는 가능성을 보여준다.(fig.6)

뇌경색증 환자에서 IL-4와 IL-6, IgE 수준이 정상인보다 훨씬 높게 나타나는 이유에 대해서는 아직 밝혀지지 않았으며, 이들 인자가 뇌경색증의 발병과 어떠한 관련이 있는지에 대해서도 규명되지 않았다. 따라서 뇌경색증의 병리를 정확히 이해하기 위해서는 IL-4와 IL-6, IgE의 정확한 역할 규명 역시 필요하리라 생각된다. 어쨌든 涼隔散火湯은 뇌경색증 환자에서 일어나는 세포활성물질망계의 변화를 정상화시키는 것으로 밝혀졌다.

본 연구결과는 면역반응에 있어서 세포활성물질의 중요성은 확실하지만, 중추신경계의 정상적 환경의 유지 및 확립에 있어서도 세포활성물질이 중요한 역할을 하고 있을 가능성을 암시하고 있다. 특히 중추신경계의 손상 등에 의한 반응에 있어서 세포

활성물질은 병리과정에 폭넓게 관여하고 있는 것을 암시하고 있다. 또한 涼膈散火湯의 투여가 뇌경색 환자에서 나타나는 세포활성물질의 변화를 정상화 시키는데 강력한 작용을 가지고 있음을 입증하였다.

결론적으로 본 연구에서 저자는 뇌경색증 환자에서 Th1형과 Th2형 세포활성물질 사이의 상호작용을 통한 인간 세포활성물질망계의 새로운 관점을 제시했다. 중풍 환자에서 발생하는 변화, 즉 IFN- γ 의 저하, IL-2의 저하, IL-4와 IL-6, IgE의 증가 등은 Th1이 억제되고 Th2가 상승되는 방향의 변화로 나타났다. 반대로 이러한 변화에 대해 涼膈散火湯을 투여한 결과 발생하는 회복 과정은 면역학적으로 Th1형 세포활성물질이 상승되고, Th2형 세포활성물질이 정상 수준으로 억제되는 방향으로 진행되었다.

이상의 연구에서 저자는 少陽人에게 處方되는 涼膈散火湯이 急性期 뇌경색증 환자에서 세포활성물질생성의 불균형을 조절하는 데 유의한 결과를 나타냄을 관찰하였다. 앞으로 더욱 상세한 연구가 이루어져야 하겠지만, 저자는 涼膈散火湯이 부분적으로 生體의 生物學的 均衡을 정상화시키는 치료효과를 갖고 있다는 것을 예측할 수 있었다.

V. 결론

少陽人 腦硬塞症患者에서 涼膈散火湯에 의한 세포활성물질 생성 조절 효과를 연구하여 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1. 涼膈散火湯은 혈장 중 IFN- γ 와 IL-2 수준을 증가시켰다.
2. 涼膈散火湯은 혈장 중 IL-4, IL-6와 IgE 수준을 감소시켰다.
3. 涼膈散火湯은 혈장 중 TNF- α 수준을 감소시켰다.

이상의 결과로 보면 涼膈散火湯에 의한 少陽人 腦硬塞症患者의 치료 효과는 혈장 중 세포활성물질의 변화와 밀접한 관련성이 있는 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

1. 이제마 : 동의수세보원(초판본), 서울, 대성문화

- 사, 1998.
2. 김진성 : 양격산화당의 효능에 관한 실험적 연구. 경희한의대논문집 1984;7:273-285.
3. 남창규 : 양격산화당이 고혈압 및 고지혈증에 미치는 영향. 대전대학교대학원 1995.
4. 진사문 : 태평हे민화제국방, 대북, 선풍출판사, 권육, p.1, 1975.
5. 박성식 : 양격산화탕 활용에 대한 임상적 연구. 사상의학회지 1998;10(2):455-471.
6. 김세종 : 면역학, 서울, 고려의학, pp.148-159, 1994.
7. 박성식 : 태음인 갈근해기탕과 원지상의 갈근해기탕이 면역반응에 미치는 영향. 사상의학회지 1997;9(1):315-338.
8. Gauldie, J., Richards, C., Harnish, D., Lansdorp, P., Baumann, H., Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America 84, 7251-7255, 1987.
9. Hirano, T., Taga, T., Nakano, N., Yasukawa, K., Kashiwamura, S., Shimizu, K., Nakajima, K., Pyun, K.H., Kishimoto, T., Purification to homogeneity and characterization of human B-cell differentiation factor (BCDF or BSFp-2). Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America 82, 5490-5494, 1985.
10. Hirano, T., Yasukawa, K., Harada, H., Taga, T., Watanabe, Y., Matsuda, T., Kashiwamura, S., Nakajima, K., Koyama, K., Iwamatsu, A. et al., Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. Nature 324, 73-76, 1986.
11. Frei, K., Leist, T.P., Meager, A., Gallo, P., Leppert, D., Zinkernagel, R.M., Fontana, A., Production of B cell stimulatory factor-2 and interferon gamma in the central nervous system during viral meningitis and encephalitis. Evaluation in a murine model infection and in patients. 16 Journal of Experimental Medicine 168, 449-453, 1988.
12. Gallo, P., Frei, K., Rordorf, C., Lazdins, J., Tavola

- to, B., Fontana, A., Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection of the central nervous system: an evaluation of cytokines in cerebrospinal fluid. *Journal of Neuroimmunology* 23, 109-116, 1989.
13. Leppert, D., Frei, K., Gallo, P., Yasargil, M.G., Hess, K., Baumgartner, G., Fontana, A., Brain tumors: detection of B-cell stimulatory factor-2/interleukin-6 in the absence of oligoclonal bands of immunoglobulins. *Journal of Neuroimmunology* 24, 259-264, 1989.
14. Mosmann, T.R., Cherwinski, H., Bond, M.W., Giedlin, M.A., Coffman, R.L., Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *Journal of Immunology* 136, 2348-2357, 1986.
15. Del Prete, G.F., De Carli, M., Mastromauro, C., Biagiotti, R., Macchia, D., Falagiani, P., Ricci, M., Romagnani, S., Purified protein derivative of *Mycobacterium tuberculosis* and excretory-secretory antigen(s) of *Toxocara canis* expand in vitro human T cells with stable and opposite (type 1 T helper or type 2 T helper) profile of cytokine production. *Journal of Clinical Investigation* 88, 346-350, 1991.
16. Shafer Weaver KA, Corl CM, Sordillo LM : Shifts in bovine CD4 subpopulations increase T-helper-2 compared with T-helper-1 effector cells during the postpartum period, *J Dairy Sci*, Aug, 82:8, 1696-706, 1999
17. Gajewski, T.F., Fitch, F.W., Anti-proliferative effect of IFN-gamma in immune regulation. I. IFN-gamma inhibits the proliferation of Th2 but not Th1 murine helper T lymphocyte clones. *Journal of Immunology* 140, 4245-4252, 1988.
18. Peleman, R., Wu, J., Fargeas, C., Delespesse, G., Recombinant interleukin 4 suppresses the production of interferon gamma by human mononuclear cells. *Journal of Experimental Medicine* 170, 1751-1756, 1989.
19. Vercelli, D., Jabara, H.H., Lauener, R.P., Geha, R.S., IL-4 inhibits the synthesis of IFN-gamma and induces the synthesis of IgE in human mixed lymphocyte cultures. *Journal of Immunology* 144, 570-573, 1990.
20. Daniel P. Stites, Abba I. Terr, Tristram G. Parslow : *Basic & Clinical Immunology*, 8th edition, London, Appleton & Lange, p.105, 1994.
21. Tang, M.L., Kemp, A.S., Thorburn, J., Hill, D.J., Reduced interferon-gamma secretion in neonates and subsequent atopy. *Lancet* 1 344, 983-985, 1994.
22. De Vries, J.E., Gauchat, J.F., Aversa, G.G., Punnonen, J., Gascan, H., Yssel, H., Regulation of IgE synthesis by cytokines. *Current Opinion in Immunology* 3, 851-858, 1991.
23. Thyphronitis, G., Tsokos, G.C., June, C.H., Levine, A.D., Finkelman, F.D., IgE secretion by Epstein-Barr virus-infected purified human B lymphocytes is stimulated by interleukin 4 and suppressed by interferon gamma. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America* 86, 5580-5584, 1989.
24. King, C.L., Gallin, J.I., Malech, H.L., Abramson, S.L., Nutman TB., Regulation of immunoglobulin production in hyperimmunoglobulin E recurrent-infection syndrome by interferon gamma. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America* 86, 10085-10089, 1989.
25. Chretien, I., Pene, J., Briere, F., De Waal Malefijt, R., Rousset, F., De Vries, J.E., Regulation of human IgE synthesis. I. Human IgE synthesis in vitro is determined by the reciprocal antagonistic effects of interleukin 4 and interferon-gamma. *European Journal of Immunology* 20, 243-251, 1990.
26. Matsumoto, T., Miike, T., Yamaguchi, K., Murakami, M., Kawabe, T., Yodoi, J., Serum levels of soluble IL-2 receptor, IL-4 and IgE-binding factors in childhood allergic diseases. *Clinical and Experimental Immunology* 85, 288-292, 1991.
27. Bjorck, P., Larsson, S., Andang, M., Ahrlund-Richter, L., Paulie, S., IL-6 antisense oligonucleotides inhibit IgE production in IL-4 and anti-

- CD40-stimulated human B-lymphocytes. *Immunology Letters* 61, 1-5, 1998.
28. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP : The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease, *Ann Intern Med*, 128:2, 127-37, 1998 Jan
 29. Houssiau, F.A., Bukasa, K., Sindic, C.J., Van Damme, J., Van Snick, J., Elevated levels of the 26K human hybridoma growth factor (interleukin 6) in cerebrospinal fluid of patients with acute infection of the central nervous system. *Clinical and Experimental Immunology* 71, 320-323, 1988.
 30. Delespesse, G., Sarfati, M., Heusser, C., IgE synthesis. *Current Opinion in Immunology* 2, 506-512, 1989-90.
 31. Romagnani, S., Regulation and deregulation of human IgE synthesis. *Immunology Today* 11, 316-321, 1990.
 32. Gascan, H., Gauchat, J.F., de Waal Malefyt, R., Schneider, P., Yssel, H., de Vries, J.E., Regulation of human IgE synthesis. *Clinical and Experimental Allergy* 21 Suppl 1, 162-166, 1991.
 33. Finkelman, F.D., Holmes, J., Katona, I.M., Urban, J.F. Jr, Beckmann, M.P., Park, L.S., Schooley, K.A., Coffman, R.L., Mosmann, T.R., Paul, W.E., Lymphokine control of in vivo immunoglobulin isotype selection. *Annual Review of Immunology* 8, 303-333, 1990.
 34. Eli Benjamini, Sidney Leskowitz : *Immunology A short course*, Alan R. Liss, Inc., New York, p. 2, 1988
 35. King, C.L., Gallin, J.I., Malech, H.L., Abramson, S.L., Nutman TB., Regulation of immunoglobulin production in hyperimmunoglobulin E recurrent-infection syndrome by interferon gamma. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America* 86, 10085-10089, 1989.
 36. Tarkowski E, Blennow K, Tarkowski A. Intracerebral production of tumor necrosis factor-alpha, a local neuroprotective agent in Alzheimer disease and vascular dementia, *J Clin Immunol*;19(4):223-230, 1999.
 37. Clark WM, Rinker LG, Lessov NS, Eckenstein F. Time course of IL-6 expression in experimental CNS ischemia. *Neurol Res* ; 21(3): 287-292, 1999.