

# 림프부종 치료를 위한 원적외선과 Essential Oils요법의 활용가능성 고찰

김대훈<sup>1</sup>, 백수정<sup>1</sup>, 이희찬<sup>2\*</sup>

## A Study on Medicinal Using Possibility of FIR (Far Infrared Ray) and Essential Oils Treatment against the Lymphedema - Mini Review

Dae-Hoon Kim<sup>1</sup>, Soo-Jung Baik<sup>1</sup>, and Hei-Chan Lee<sup>2\*</sup>

Received: 6 August 2018 / Revised: 21 September 2018 / Accepted: 21 September 2018

© 2018 The Korean Society for Biotechnology and Bioengineering

**Abstract:** Lymphedema is caused by the lymphatic vessel dysfunction owing to microbial infection, inflammation or lymph node dissection. Recently, thermal therapy using a Far Infrared Ray (FIR) and aromatherapy has been recognized as a medicine therapies. Especially, FIR treatment has been widely applied to the patients suffering from body fluid circulation system related diseases, such as hypertension, lymphedema, cardiovascular disease, ischemia and so on. Also, the pure essential oils (EOs) extracted from the plants have been regarded as another therapy against microbial infection, inflammation, oxidative stress, etc. Despite of these two therapies being used actively, the combination treatment of FIR and EO which is expecting the synergetic effects on the lymphedema has not been studied yet. Thus, the main goal of this research is to analyze and abridge the previous studies for each therapy, and suggests a new hypothesis for the combined therapy on lymphedema. In conclusion, FIR therapy and essential oils improve the risk factors of Lymphedema through the regulation of specific cytokines and enzymes influencing to the chronic inflammation and blood flow. Additionally, essential oils from the plant extracts inhibit the activity of the micro-organisms including *Staphylococcus aureus* and Group A Streptococcus.

Hence, if these two therapies can be properly applied together, the synergetic effects on the improvement of body swelling symptom can be maximized.

**Keywords:** lymphedema, far infrared ray, essential oils, synergetic effects

### 1. INTRODUCTION

#### 1.1. Lymphedema

인체 내의 림프계는 혈관의 경로와 거의 동일하게 분포되어 있으며, 모세림프관을 통해 세포와 세포 사이에 존재하는 간질공간의 분자량이 큰 조직액 (Interstitial Fluids)을 흡수한 후 림프관과 림프절을 거쳐 혈관계로 보낸다. 하지만, 심장을 통해 혈액을 순환시키는 혈관계와는 달리 림프계에는 펌프 역할을 하는 기관이 존재하지 않으며 림프관의 마디마디에 존재하는 밸브의 작용을 통해 림프액을 수송한다 [1]. 따라서, 림프관을 통해 이동되는 림프액의 양이나 유속이 혈관으로 유입되는 림프액의 양이나 유속보다 많을 경우 수송이 원활하지 못한 어느 한 지점에서 림프액이 정체되는 현상이 발생하며, 이러한 정체 현상으로 인해 림프부종이 발생한다 [2]. 림프부종의 원인은 매우 다양하다. 간질액에는 수분과 함께 다량의 단백질, 지방, 무기질 등이 존재하고 있어서 연조직염의 원인이 되는 포도상구균이나 연쇄상구균과 같은 세균이 서식하기에 더할 나위 없이 좋은 환경이므로 이러한 세균의 감염에 의해 발생할 수도 있고, 선천적으로 림프계의 기능이 원활하지 못하여 상승적으로 정체가 발생하여 생기는 만성 부종이 생길 수도 있으며, 유방암이나 자궁경부암, 갑상선암

<sup>1</sup>씨스토나 메디컬스파

<sup>1</sup>Cstona Medical Spa, Incheon 22711, Korea

<sup>2</sup>선문대학교 제약생명공학과

<sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Engineering and Biotechnology, Sunmoon University, Asan 31460, Korea

Tel: +82-41-530-2277

e-mail: heichan@sunmoon.ac.kr

**Table 1.** Main risk factors of Lymphedema in previous studies

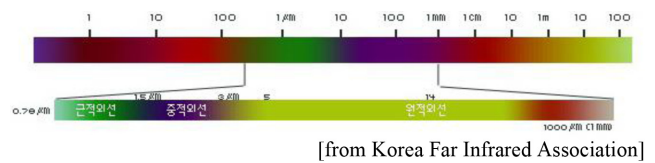
Published Year	Main Authors	Sample size	Risk factors	P value	Remarks	References
2010	Lucy K. Helyer et al.	138	BMI <sup>1</sup>	0.012	Secondary	[8]
			SLND <sup>2</sup>	0.02	Lymphedema	
2000	Zafer Kocak et al.	5,868	BMI	RF <sup>3</sup>	Secondary	[9]
			Infection	AF <sup>4</sup>	Lymphedema	
			Hypertension	AF		
2008	Sarah A. et al.	936	BMI	< 0.0001	Secondary	[10]
			Infection	< 0.0001	Lymphedema	
2014	Ya-Qun Zhu et al.	12,104	Hypertension	0.000	Secondary	[11]
			BMI	0.000	Lymphedema	
			ALND <sup>5</sup>	0.027		
			Chemotherapy	0.015		
			Radiotherapy	0.005		
2011	Sheila H. Ridner et al.	138	BMI	0.007	Secondary	[12]
					Lymphedema	

<sup>1</sup>BMI: Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>), <sup>2</sup>SLND: Sentinel Lymph Node Dissection, <sup>3</sup>RF: Risk Factor, <sup>4</sup>AF: Aggravating Factor, <sup>5</sup>ALND: Auxillary Lymph Node Dissection

등의 제거 수술 시 림프관이나 림프절을 제거하여 림프액 수송경로가 현저하게 줄어들거나 차단되어 림프부종이 발생하는 경우도 있다 [3,4]. 림프부종에 영향을 미치는 요인들에 대한 최근의 연구동향들을 보면, Table 1에서와 같이 다양한 요소들이 존재하며, 공통적으로 주목 받는 것이 BMI나 혈압, 세균감염 등을 꼽을 수 있다 [5-12]. 이러한 림프 부종의 개선을 위해 림프마사지, 피부관리, 운동요법, 압박붕대요법, 약물치방 등의 다양한 방법들이 제시되고 있다 [3,4,13]. 그러나, 림프마사지나 물리치료 등은 전문적인 지식이나 비용이 발생할 뿐만 아니라 타인에 의한 꾸준한 관리가 요구되며, 약물치방의 경우엔 항생제 내성 등과 같은 부작용으로 인해 각별한 주의를 요하고 있다. 이에 특별한 부작용이 없고, 스스로 손쉽게 자가 관리가 가능한 림프부종 관리 방법의 고안이 절실하다.

**1.2. Far Infrared Ray**

문헌마다 다소의 차이는 있으나 (사)한국원적외선협회에서는 Fig. 1에서와 같이 원적외선은 태양을 통해 방사되는 빛 중에서 3~1,000 μm의 파장을 갖는 적외선의 일종으로서 근적외선 및 중적외선과 중첩되지 않는 순수 원적외선의 파장을 5~14 μm로 규정하고 있다. 이러한 원적외선은 원자나 분자의 진동 및 회전운동 에너지 영역에 해당되며, 원소의 종류나 크기, 분자간의 결합력 등에 따라 특유의 진동 및 회전 주파수를 갖게 되고 진동수가 일치하게 되면 공명과 공진 현상을 야기한다 [14]. 사실상 Wien's law에 의하면 인체가 방사하는 가장 큰 파장이 9.4 μm 정도이기 때문에 5~14 μm의 원적외선과 가장 잘 공명할 수 있게 된다 [15]. 이러한 원적외선의 물리적 특성은 다양한 분야에서 활용되어지고 있는데, 최근 들어 예방 및 만성질환 관련 의료분야에서의 활용이 두드러지고 있다 [16-18].



[from Korea Far Infrared Association]

**Fig. 1.** Configuration of Infrared Ray.

**1.3. Essential Oils**

Essential Oils은 식물이 광합성을 통해 생성해 내는 2차 대사산물로서 외부의 환경에 대한 식물의 자가 보호 및 생명 유지 기전으로 작용하는 식물성 화학물질들로 이루어져 있다. 이러한 Phytochemicals은 탄소, 수소, 산소, 황, 질소의 5가지 원소들로 구성되어 있으며, 탄소와 수소를 기본골격으로 하여 그 구조와 작용기 (Functional Group)에 따라 효과 특성이 달라진다 [19]. 또한, Essential Oils 성분들은 일반적으로 항염, 항균, 항산화에 대한 효과를 나타내며, 호흡이나 경구 복용을 통해서 뿐만 아니라 쉽게 휘발되는 특성을 보완하기 위해 Carrier Oils과 혼합하여 사용하면 피부에 있는 후각수용체를 통해서도 직접 체내로 유입이 가능하다 [20,21]. 따라서, 혈관계를 따라 분포되어 있는 림프계의 특성상 팔이나 다리의 부종부위에 Essential Oils을 직접 도포함으로써 Phytochemicals이 음용법이나 흡입법보다 더 효과적으로 작용할 수 있을 것이다. 그러나, 기본적으로 Essential Oils은 식물의 자가보호 기전에서 유래되는 물질이기 때문에 모든 Phytochemicals이 무조건 인체에 유익한 것은 아니며, 특히 Phenol류나 Aldehydes, Sesquiterpenes의 Lactones, 2중 고리구조의 ketones 같은 작용기가 함유된 성분들이 다량으로 포함된 Essential Oils의 경우 인체 도포나, 음용 등의 직접적인 적용을 위해선 적정 농도나 Essential Oils의 종류 등에 대해 전문가의 세심한 관리하에 이루어져야 한다.

## 2. FIR Treatment on Lymphedema

앞서 언급한 바와 같이 림프부종은 간질 공간내의 수분이나 단백질, 지방, 히알루론산 등이 림프관 내에 처리용량 이상으로 흐름이 정체되어 생기는 현상을 말한다 [17,22]. 이러한 부종 발생의 원인은 림프액에 존재하는 세균의 감염이나 염증 증가, 선천적인 림프계의 이상 혹은 수술 등에 의한 림프절이나 림프관 제거로 인해 림프액 배출로의 병목현상으로 발생하게 된다. 따라서, 원격외선 조사를 통해 염증이나 혈류의 흐름을 개선시키고 림프관 주변 근육의 활동성을 높일 수 있다면 림프액 정체 현상이 개선될 것으로 보인다.

### 2.1. Blood Circulation Effects

원격외선의 주기적인 인체 조사는 체내의 모든 혈관에 대한 혈류의 흐름을 향상시키고, 이를 통해 고혈압 개선이나 세포 재생, 통증완화, 당뇨 개선 등의 효과가 보고되고 있다 [23-28]. 대만의 한 연구팀은 60마리의 쥐를 대상으로 하는 원격외선의 혈류 개선 효과 연구에서 45분간 원격외선을 조사하고 있을 때보다 조사 직후의 60분 동안 혈류가 훨씬 더 증가하였다는 결과를 얻었다 [23]. 이는 원격외선의 조사가 단순히 열에 의해 체내의 혈류를 활성화시키는 것이 아니라 공진 현상으로 인해 내피세포의 산화질소 생성효소 (eNOS, endothelial Nitric Oxide Synthase)를 자극하여 NO 생성을 활성화하고, 이렇게 활성화된 NO가 혈관근육을 이완시키는 것이다. 이를 검증하기 위한 일환으로 대만과 중국의 연구팀은 원격외선 조사를 통해 인간 제대정맥혈관 내피세포 (HUVECs, Human Umbilical Vein Endothelial Cells)에서 혈관내피성장인자 (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor)의 유도에 의한 증식을 억제하는 효과가 있으며, eNOS의 인산화를 유도하여 NO를 생성한다는 것을 확인하였다. 특이한 점은 원격외선 조사 시 온열에 의한 효과가 거의 없었다 [24]. 또한, 한국의 순천향대 의료팀은 혈액투석을 받는 환자들 (50명)을 대상으로 하는 연구에서 투석 시 수반되는 통증과 원활한 혈류의 흐름 개선에 대한 검증을 위해 실험집단 (25명)과 통제집단 (25명)을 무작위 배정하여 실험집단에게만 혈액투석 시에 약 40분간 원격외선을 조사하였더니 바늘로 인한 통증이 현저히 개선되었고, 투석 하는 동안의 혈류의 흐름 또한 개선되었다는 결과를 얻었다 [25]. 뿐만 아니라 고혈압개선과 관련된 연구에서는 수축기 혈압이 180 mmHg에 달하는 자연발생 고혈압 (SHRs) 쥐들 (실험군과 대조군 각각 10마리씩)을 대상으로 원격외선을 조사하였을 때, 혈압상승호르몬 (Angiotensin II)은 감소되었으며 혈관확장 작용을 하는 Bradykinin은 증가하였을 뿐만 아니라 정상혈압의 쥐 (WKYs)에게는 아무런 영향을 미치지 않았다는 결과를 얻었다 [26]. 이 연구에서도 온열을 동반한 원격외선 조사가 아닌 원격외선 방사물질이 도포된 소재의 공간에서 행한 비온열성 원격외선 조사였다. 따라서, 원격외선 조사를 통해 림프부종의 악화요인 중 하나인 고혈압을 개선시킴으로써 림프부종을 완화시키는데 긍정적인 영향을 미칠 수 있을 것으로 판단된다.

### 2.2. Anti-Inflammatory Effects

혈액순환에 악영향을 미치는 요소에는 혈관 내 염증 및 과도한 내막의 증식, 산화스트레스 세포외기질의 과도한 축적 등을 들 수 있다 [29]. 이렇듯 체내의 염증 수치의 효과적인 제어는 모든 순환계 질환에 있어서 가히 필수적이라 할 수 있다. 혈관 내의 염증과 관련하여 연구한 자료에 의하면, 제대정맥혈관 내피세포 (HUVECs)에 원격외선을 40분간 조사한 후 약 2시간이 경과하였을 때, HO-1 (Heme Oxygenase) 단백질의 생성이 두 배 이상 증가하였고 또한, 원격외선의 조사를 통해 TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor-  $\alpha$ )에 의해 활성화된 E-selectin이나 VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecules-1), ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecules-1)과 같은 흡착분자들의 발현을 억제함으로써 염증 발생을 저해하는 효과를 확인하였다 [27]. 당뇨를 유발시킨 쥐들을 대상으로 한 원격외선 효과에 대한 연구에서는 원격외선 조사가 당뇨성 혈관기능 장애의 시발이 되는 Leukocyte의 혈관 내피세포 흡착을 현저하게 감소시켰으며, 염증자극으로 인해 생성되어 대부분의 종양에서 높은 농도를 보이는 iNOS (inducible Nitric Oxide Synthase)의 발현을 현저하게 감소시켰다는 결과를 보고하였다 [28,30]. 이는 원격외선 조사가 특정한 단일 기전에만 작용하는 것이 아니라는 것을 의미한다. 또한, 이러한 원격외선 조사를 통해 체 내의 염증 인자들을 적절하게 제어함으로써 림프부종 개선에 효과가 있을 것으로 판단된다.

### 2.3. Weight Loss Effects

림프조직의 구성물질에는 수분이 대부분을 차지하고 그 외에는 단백질, 지방, 글리코사아미노글리칸 (Glycosaminoglycan), 백혈구, 전해질 등이 있다. 이를 토대로 32명의 2, 3기 림프부종 환자들을 대상으로 한 연구에서는 42°C의 온도에서 하루 2시간씩 20일간 원격외선을 조사한 결과 Total Protein과 Hyaluronan, Leptin의 수치는 현저하게 감소하였으며, Interleukin-6의 수치는 증가하였다는 결과를 얻었다 [17]. 단순히 Leptin호르몬의 감소가 지방세포의 크기가 줄었다는 것을 의미하지는 않지만 더 이상 지방을 축적하는 작용, 즉 일정시간 동안 식욕을 느끼지는 않는다는 것을 알 수 있으며, 백혈구의 증가는 염증이나 세균의 감염을 억제할 수 있다는 의미로 해석될 수 있다. 실제로 비만 유도 쥐와 정상 쥐를 대상으로 한 연구에서는 하루 2회 (20분/회)씩 원격외선을 조사한 결과 정상 쥐는 크게 변화가 없는 반면 비만 유도 쥐에서는 혀 밑 신경핵 (Hypoglossal Nucleus)에 있는 POMC (Pro-opiomelanocortin, 식욕억제제) 발현의 증가로 인하여 먹이활동이 저하되었다는 연구결과를 발표한 바 있다 [16]. 비만 환자를 대상으로 한 연구에 있어서도 BMI (체질량 지수, Body Mass Index)가 25 kg/m<sup>2</sup> 이상 되는 35명의 대상자들을 주 2회씩 원격외선 방사 캡슐 안에서 처치를 하고 12회 완료 후 대상자들의 BMI, 허리둘레, 체지방량, 체지방률, 내장지방면적 등이 유의하게 감소하였다는 결과를 얻었다 [31]. 따라서 원격외선 조사를 통해 또 다른 림프부종 악화요인 중 하나인 BMI를 적정 수준 이하로 유지될 수 있도록 관리함으로써 림프부종 개

**Table 2.** Biological effects of FIR treatment on the body fluids stasis in previous studies

Published Year	Main Authors	Sample Group	Sample Size	Effects	Effect Factors	FIR Treatment	References
2017	Ke Li et al.	LE Patients	32	Proteins Lipids Glycos-aminoglycan Leukocytes	Reduce total proteins Reduce Leptin Reduce Hyaluronan	Low-thermal FIR emitter*	[17]
2006	Shi-Yau Yu et al.	Rats	60	Blood Flow	Increase IL-6 NO <sup>2</sup> generation	Low-thermal FIR emitter	[23]
2012	Yung-Ho Hsu et al.	HUVECs <sup>3</sup>		Blood Flow	Inhibiting VEGF <sup>4</sup> induced proliferation NO generation	Low-thermal FIR emitter	[24]
2015	Soo Jeong Choi et al.	HD <sup>5</sup> Patients	50	Blood Flow	Access Blood Flow (Qa)	Low-thermal FIR emitter	[25]
2016	Chien-Tsong Lin et al.	Rats	40	Needling Pain Anti-hypertension Anti-inflammatory	Numeric Rating Scale Reduce Angiotensin II <sup>6</sup> Increase Bradykinin <sup>7</sup> Reduce Inflammatory Marker (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin)	Non-thermal FIR wooden board	[26]
2008	Chih-Ching Lin et al.	HUVECs, HD Patients		Anti-inflammatory	Induce Heme Oxygenase-1	Low-thermal FIR emitter	[27]
2017	Cheng-Hsien Chen et al.	HUVECs, Diabetic Mice		Anti-inflammatory	Reduce leukocyte endothelial cell adhesion Reduce iNOS <sup>8</sup>	Low-thermal FIR emitter	[28]

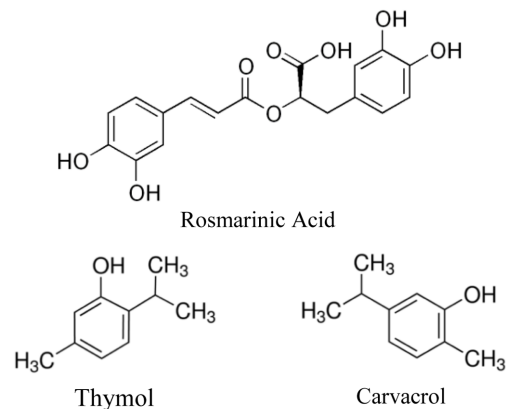
\*Low-thermal means the temperature of FIR emitter from 36°C to 42°C

<sup>1</sup>MAP: Mean Arterial Blood Pressure, <sup>2</sup>NO: Nitric Oxide, <sup>3</sup>HUVECs: Human Umbilical Vascular Endothelial Cells, <sup>4</sup>VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor, <sup>5</sup>HD: Hemodialysis, <sup>6</sup>Angiotensin II: Peptide hormone that cause an increase in blood pressure, <sup>7</sup>Bradykinin: Inflammatory mediator, peptide, that cause the blood vessels to enlarge, <sup>8</sup>iNOS: inducible Nitric Oxide Synthase which is calcium-independent third isoform of NOS.

선에 도움이 될 것으로 판단된다.

### 3. Treatment of Essential Oils on Lymphedema

Essential Oils은 일반적으로 항염, 항균, 항산화 특성을 가지고 있으며, 이러한 특성은 식물의 품종이나 서식지 기후, 토양, 추출방법 등에 따라 성분조성의 경향에 차이가 있다 [19]. 또한, Phytochemicals의 구조적인 차이에 따라 효과 크기가 달라진다. 일 예로, 갈색날개매미충(*P. shantungensis*)의 살충 효과를 탐색한 연구에서 Thyme Oils의 주성분인 Thymol과 Carvacrol은 Fig. 2에서 보듯이 분자량이나 화학식뿐만 아니라 작용기까지 모두 동일하지만 분자 구조에 있어서 차이를 보이며 이로 인한 살충효과 (LC<sub>50</sub> in mg/l)는 Thymol (Nymph; 28.52, Adult: 42.12)이 Carvacrol (Nymph: 56.74, Adult: 75.62) 보다 우수하였다 [32]. 이는 Phytochemicals의 구조에 따라 각종 수용체들과의 반응여부가 결정된다는 것을 의미한다. 이러한 천연 허브 추출 Essential Oils을 적용하는 방법으로는 크게 비강이나 피부 세포 등에 있는 후각수용체를 활용한 흡입법, 마사지법, 목욕법과 직접 물에 희석해서 마시는 음용법



**Fig. 2.** Chemical Structure of Rosmarinic acid and Carvacrol.

등으로 나눌 수 있다. 신체에 오일 도포를 통해 후각과 피부를 통한 Phytochemicals의 체내 유입으로 인해 불안, 우울 등의 개선과 같이 자율신경계의 조절에 영향을 미칠 뿐만 아니라 인체 면역시스템에 작용하여 다양한 염증 기전 제어에도 영향을 미친다 [33-43]. 따라서, Essential Oils을 신체에 도포

함으로써 체액 순환 개선 및 림프부종 악화요인들의 개선에 효과가 있을 것으로 기대된다.

### 3.1. Anti-microbial Effects

2007년 브라질에서 진행된 한 연구에 의하면 유방암 수술을 받은 90명의 환자 중 25.5%에 달하는 23명이 수술 받은 쪽의 상지에 감염으로 치료를 받은 경험이 있었다 [49]. 1,246명을 대상으로 한 국내에서의 연구에서도 99명 (7.95%)이 임파선염을 겪은 경험이 있었으며, 이들 중 49명 (3.93%)은 두 번 이상의 발병 경험이 있었다 [50]. 이러한 임파선염은 연쇄상구균 (Group A *Streptococcus*)이나 포도상구균 (*Staphylococcus aureus*) 같은 그람 양성균에 의해 주로 감염된다. 임파선염의 치료를 위해 감염 균의 종류와 알리지 유무, 감염 정도 등에 따라 amoxicillin이나 flucloxacillin, erythromycin, clarithromycin, clindamycin 등의 항생제를 처방한다 [1]. 하지만, 항생제 내성균의 등장으로 인하여 단순 약물치방의 한계가 초래되고 있는 것 또한 간과하기 어려운 실정이다. 최근 포도상구균의 항생제 감수성 관련 연구에 의하면, 2,355명의 소아 아토피 환자 중에서 82.2%인 1,935명 피부에서 포도상구균의 집락을 형성하고 있었으며, 이들 중 762명 (39.4%)이 MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*)의 집락이었다. MRSA에 대한 내성 검사에서는 임파선염에 많이 사용되는 erythromycin과 clindamycin에 대해서 각각 50%와 40% 전후의 내성률을 보였다 [51]. 따라서, 항생제 내성균에 의한 림프부종에 있어서 약물치료에만 의존하기에는 분명한 한계가 있다. 이에 최근 들어 In Vitro 조건에서 MRSA나 포도상구균 및 연쇄상구균과 같은 균주를 대상으로 하는 천연 허브 추출 Essential Oils의 항균활성에 대한 연구가 활발해지고 있으며, 특히 항생제와 병행하여 처방하였을 경우의 항균력이 항생제만을 처방하였을 경우보다 월등하다는 연구결과들이 보고되고 있다 [52-55]. 포도상구균 (*Staphylococcus aureus*)이나 MRSA에 대한 효과를 살펴보면, 폴리페놀의 일종이며 대부분의 Essential Oils에 포함되어 있는 Rosmarinic Acid (RA)와 항생제인 vancomycin, ofloxacin, amoxicillin과 혼합하여 사용하였을 때  $\Sigma$ FICI (Sum of Fractional Inhibitory Concentration Index)가 0.5 미만으로서 모두 시너지 효과가 있다는 결과를 얻었다 [52]. 이 중 림프부종 감염에 대해 영국림프 학회에서 최우선 약제로 추천하는 amoxicillin [1]은 다른 두 가지의 항생제 (vancomycin, ofloxacin)보다 포도상구균에 대한 최소저해 농도 (MIC)가 33% 이상 높았으며, MRSA에 대해서는 vancomycin보다 두 배 이상 높았다. 이는 포도상구균에 대한 amoxicillin의 약효가 vancomycin이나 ofloxacin보다 떨어진다는 것을 의미한다. Penicillin 알러지가 있는 환자의 경우 amoxicillin 대신 사용하는 erythromycin은 erythromycin 내성 연쇄상구균 (ERGAS, Erythromycin Resistant Group A Streptococcus)에 대해 Thyme Oils (*Thymus species*)이나 Oregano Oils (*Origanum species*)의 주성분인 Carvacrol과 농도별로 혼합하여 처방하였을 때 Genotype과 Phenotype의 ERGAS (Erythromycin Resistant Group A Streptococci) 32종 중 21종에서

$\Sigma$ FICI가 0.25에서 0.5 미만의 우수한 시너지 효과가 관찰되었으며, 나머지 11종의 ERGAS에 대해서도  $\Sigma$ FICI가 0.5에서 최대 0.75 사이로서 상호 보완적이라는 결과를 얻을 수 있었다 [54]. 여기서 주목할 만한 점은 21종에 대해 시너지 효과가 보고된 ERGAS 중에서 20종은 Erythromycin과 Carvacrol의 최적 혼합 비율이 0.5:64에서 4:8로 Carvacrol의 비율이 월등히 높았다.

실제로 Rosemarinic acid와 Carvacrol을 주성분으로 하는 Rosemary Oils이나 Thyme Oils의 경우 각각 로즈마리와 백리향에서 추출하며, 차나 향신료, 육가공 식품의 유통기한 연장 등과 같이 실생활에서 폭넓게 사용되고 있다. 이처럼 사용 빈도가 높은 일부 Essential Oils의 항균활성 및 항산화 활성에 대해 Table 3에 요약하였다. 비록 상기의 선행 연구들은 균주를 대상으로 한 In Vitro 테스트 이긴 하지만, 림프부종 악화의 원인이 되는 포도상구균과 연쇄상구균에 대해 효과적으로 제어할 수 있는 새로운 방법이 될 수 있을 것이라 판단되며, 로즈마리나 백리향 같은 천연 허브 추출 Essential Oils과 병행하여 사용하였을 경우 과도한 항생제 사용으로 인한 부작용을 최소화 할 수 있는 하나의 대안이 될 수 있을 것이다.

### 3.2. Anti-inflammatory Effects

염증은 혈관이 존재하는 생체조직이 자가 면역이상과 같은 내적 요인과 세균이나 바이러스침투와 같은 외적 요인에 의해 손상을 입었을 때 선천적인 면역계에 의해 방어기전으로 발생하는 현상이다. 염증 유발 기전은 크게 두 가지로 나눌 수 있는데, 하나는 Arachidonic Acid를 COX (Cyclooxygenase)에 의해 Prostaglandin E<sub>2</sub>를 생성하는 기전과 5-LOX (5-Lipoxygenase)에 의해 Leukotrienes를 생성하는 기전이다. 이러한 염증작용에 대한 효과적인 치료법으로 제시되었던 것이 비스테로이드 계열의 소염제 (NSAIDs, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)에 의해 COX를 조절하는 것이었지만 [56, 57], 과거의 NSAIDs는 COX-2뿐만 아니라 정상적인 생체 작용을 하는 COX-1의 발현까지 저해 하면서 위장출혈과 같은 부작용이 발생하였고, COX-2만을 선택적으로 억제하는 NSAIDs 또한 심혈관계 질한 부작용으로 인하여 극히 제한적으로 사용되고 있다 [58,59]. 이러한 염증 유발 기전에 작용하는 대표적인 Essential Oils 중 하나가 Frankincense Oils이다. Frankincense의 주요 성분 중 하나인 AKBA (11-keto- $\beta$ -boswellic acid)와 Incensole Acetate는 특정 염증관련 인자 하나에만 작용하는 것이 아니라 현재까지 보고된 연구에 의하면 5-LOX제어에 의한 지질매개물 (Leukotrienes) 억제와 mPGES-1 (microsomal Prostaglandin E<sub>2</sub> Synthase-1)의 제어에 의한 염증성 사이토카인인 NF $\kappa$ B (Nuclear Factor), TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor), IL-1 $\beta$ /6 (Interleukin), 및 INF- $\gamma$  (Interferon), iNOS의 억제, 그리고 항염증성 사이토카인 IL-10 (Interleukin)의 축진을 유도한다는 것이 밝혀졌다 [48-53]. 이에 대해 인도의 한 의대에서 50~65세의 100명의 골관절염 환자들을 대상으로 블라인드로 진행한 연구에서는 무작위 두 그룹으로 나누어 Frankincense 추출물인 Flexiquile과 NSAIDs계열의 COX-

**Table 3.** Main Constituents and Biological Effects of Essential Oils

EO	Origin	Main Constituents	Main Effects	Test Organisms	MIC	MIC of ST	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub> of ST	Ref.	
Frankincense ( <i>Boswellia carteri</i> )	Somalia	Limonene (18.2%), α-Pinene (15.1%), Myrcene (8.2%), α-Thujene (7.3%), p-Cymene (6.2%), α-Cedrene (6.1%), Sabinene (4.2%)	Anti-microbial	Staphylococcus aureus *	13.20	1.00 <sup>a</sup>				[44]	
				ATCC25923							
				Staphylococcus aureus *	3.50	1.00 <sup>a</sup>					
				ATCC43866 (MRSA)							
Frankincense ( <i>Boswellia papyrifera</i> )	Sudan	Octyl acetate (22.69%), Nerolidol-epoxyacetate (18.83%), 1-Octanol (16.16%), (4E)-1,5,9-Trimethyl-1-vinyl-4,8-decadienyl formate (7.97%), L-Limonene (7.11%), Verticilol (5.08%)	Anti-microbial  Anti-proliferative Anti-oxidant	Staphylococcus aureus *	32.00	4.00 <sup>c</sup>				[45]	
				ATCC25923							
				Escherichia coli **	16.00	4.00 <sup>d</sup>					
				MCF-7 (breast)			50.35				
Thyme ( <i>Thymus vulgaris</i> )	Italy	Thymol (52.4%), Cavacrol (7.1%), Caryophyllene oxide (6.5%), trans-Myrctanol (2.3%), Linalool (1.8%), Geranyl propanoate (1.0%)	Anti-microbial	HT-29 (colorectal)				34.80			
				DPPH				5.90	.0054 <sup>f</sup>		
				Staphylococcus aureus *	50.00	25.00 <sup>e</sup>				[46]	
				ATCC25923							
Eucalyptus ( <i>Eucalyptus polycarpa</i> )	Iran	1,8-Cineol (50.12%), α-Pinene (8.2%), Globulol (5.11%), Aromadendrene (4.18%), trans-pinocaveol (1.68%)	Anti-microbial	Streptococcus faecalis *	25.00	25.00 <sup>e</sup>					
				ATCC29212							
				Escherichia coli **	25.00	12.50 <sup>e</sup>					
				ATCC25922							
Peppermint ( <i>Mentha piperita</i> )	USA	Menthol (47.5%), Menthone (21.7%), iso-Menthone (7.4%), Menthyl Acetate (3.5%), Terpinene-4-ol (1.5%)	Anti-microbial	Pseudomonas aeruginosa **	100.00	100.00 <sup>e</sup>					
				ATCC 27853							
				DPPH				.0649	.0031 <sup>f</sup>		
				Staphylococcus aureus *	1.95					[47]	
Lavender ( <i>Lavender angustifolia</i> )	Bosnia	Linalool (40.3%), Borneol (13.1%), Linalyl Acetate (11.4%), Limonene (5.9%), Terpinene-4-ol (4.3%)	Anti-microbial	Staphylococcus aureus *	3.90						
				ATCC25923							
				Staphylococcus aureus * (Sputum)	3.90						
				Staphylococcus aureus * (Wound)	626.70	80.00 <sup>e</sup>				[48]	
Peppermint ( <i>Mentha piperita</i> )	USA	Menthol (47.5%), Menthone (21.7%), iso-Menthone (7.4%), Menthyl Acetate (3.5%), Terpinene-4-ol (1.5%)	Anti-microbial	ATCC25923							
				Candida albican***	106.70	.50 <sup>h</sup>					
Lavender ( <i>Lavender angustifolia</i> )	Bosnia	Linalool (40.3%), Borneol (13.1%), Linalyl Acetate (11.4%), Limonene (5.9%), Terpinene-4-ol (4.3%)	Anti-microbial	ATCC10231							
				Streptococcus sanguinis *	160.00	20.00 <sup>e</sup>				[48]	
Lavender ( <i>Lavender angustifolia</i> )	Bosnia	Linalool (40.3%), Borneol (13.1%), Linalyl Acetate (11.4%), Limonene (5.9%), Terpinene-4-ol (4.3%)	Anti-microbial	Candida albican***	250.00	.50 <sup>h</sup>					
				ATCC10231							

MIC: Minimum Inhibitory Concentration in µg/mL, IC<sub>50</sub>: Half maximal Inhibitory Concentration in µg/mL, EC<sub>50</sub>: Half maximal Effective Concentration in mg/mL, ST: Standard Agent (a; Vancomycin, b; Amikacin, c; Amoxicillin, d; Gentamicin, e; Chloramphenicol, f; Ascorbic Acid, g; Streptomycin, h; Fluconazole), DPPH: free radical scavenging activity. \*Gram Positive, \*\*Gram Negative, \*\*\*Fungi.

2 저해제인 Etoricoxib를 각각 복용하게 한 후, 6개월 동안 4주에 한번씩 증상에 대한 점수 (Symptom Score) 및 처치전과 완료 후의 혈액학적 검사와 방사선학적 검사를 시행하였다 [38]. 이 연구에서의 증상관련 점수에 있어서 Flexiquile 복용그룹은 7.140에서 1.060 ( $p<.0001$ )으로 개선되었고, Etoricoxib 복용그룹은 6.800에서 1.840 ( $p<.0001$ )으로 개선됨으로써 Flexiquile의 효과가 다소 좋았으며, 산호성 백혈구의 수치에 있어서는 Flexiquile그룹 (2.16 to 1.12,  $p<.0004$ )보다 Etoricoxib그룹 (2.16 to 0.78,  $p<.0001$ )이 좀더 효과가 좋았다. 그러나 간수치를 나타내는 Flexiquile그룹의 SGOT (30.21 to 26.31 IU/L,  $p<.0009$ )와 SGPT (29.63 to 25.53 IU/L,  $p<.004$ )는 현저히 개선되었다. 더욱이 부작용과 관련한 증세에 있어서는 Flexiquile 복용그룹은 부작용을 못 느꼈으나, Etoricoxib 복용그룹은 위장장애나 신경장애, 피부장애 관련 부작용을 호소하였다는 결과를 발표하기도 하였다. 뿐만 아니라, 40명의 참가자를 대상으로 한 이중 맹검 임상실험에서도 천연 허브 추출 Essential Oils을 이용한 마사지법이 월경통증감소에 효과가 있었으며 ( $p<.001$ ), Prostaglandin F<sub>2</sub>α와 Prostaglandin E<sub>2</sub>의 농도도 통계적으로 매우 유의미 ( $p<.0001$ )하게 감소시켰다 [39]. 이렇듯, 다양한 선행 연구들에서 확인된 바와 같이 Essential Oils의 성분들은 수 백여 가지의 Phytochemicals로 인하여 한 가지 기전에만 작용하도록 디자인된 일반 제약과는 달리 다

양한 염증 관련기전에 동시 또는 순차적으로 작용한다는 것을 짐작할 수 있게 한다. 이러한 다양한 허브 추출 Essential Oils의 염증 제어 효과를 통해 림프부종 악화 요인 중 하나인 염증 개선에 영향을 미칠 수 있을 것으로 예상된다.

### 3.3. Weight Loss Effects

앞서 언급하였듯이 림프부종의 또 하나의 악화요인 중 하나가 부종 발생 시의 급작스런 BMI의 증가 현상, 즉 비만이다 [5-8]. 국내에서는 천연 Essential Oils을 활용한 마사지요법을 통해 비만 개선에 효과가 있었다는 수 많은 임상 연구들이 보고되고 있고, 이런 개별 연구들의 효과크기들을 기준으로 메타분석을 통해 Essential Oils의 마사지 요법이 평균적으로 정말 효과가 있는지 확인하였다 [40,41]. 2014년에 발표된 메타분석 연구에서는 신체조성 변인군 (체중 0.28, BMI 0.23, 체지방률 0.39, 복부 비만률 0.32) 변화에 있어서 0.23에서 0.32까지 중간효과 크기를 나타냈으며, 혈중지질 변인군 (TC: 0.43, TG: 0.20, LDL: 0.36, HDL: 0.21)의 변화에 있어서도 0.2에서 0.43까지의 중간효과크기를 나타냈다 [40]. 또한, 2017년에 보고된 메타분석 연구에 있어서도 지질관련 변인 (TC: 0.63, LDL: 0.62, HDL: 0.22, TG: 0.15)의 평균효과크기는 0.39 정도의 중간 효과크기를 나타냈으나, 중성지방 (Triglyceride) 감소에 대한 효과크기는 0.15로 효과가 없는 것으로 평가되

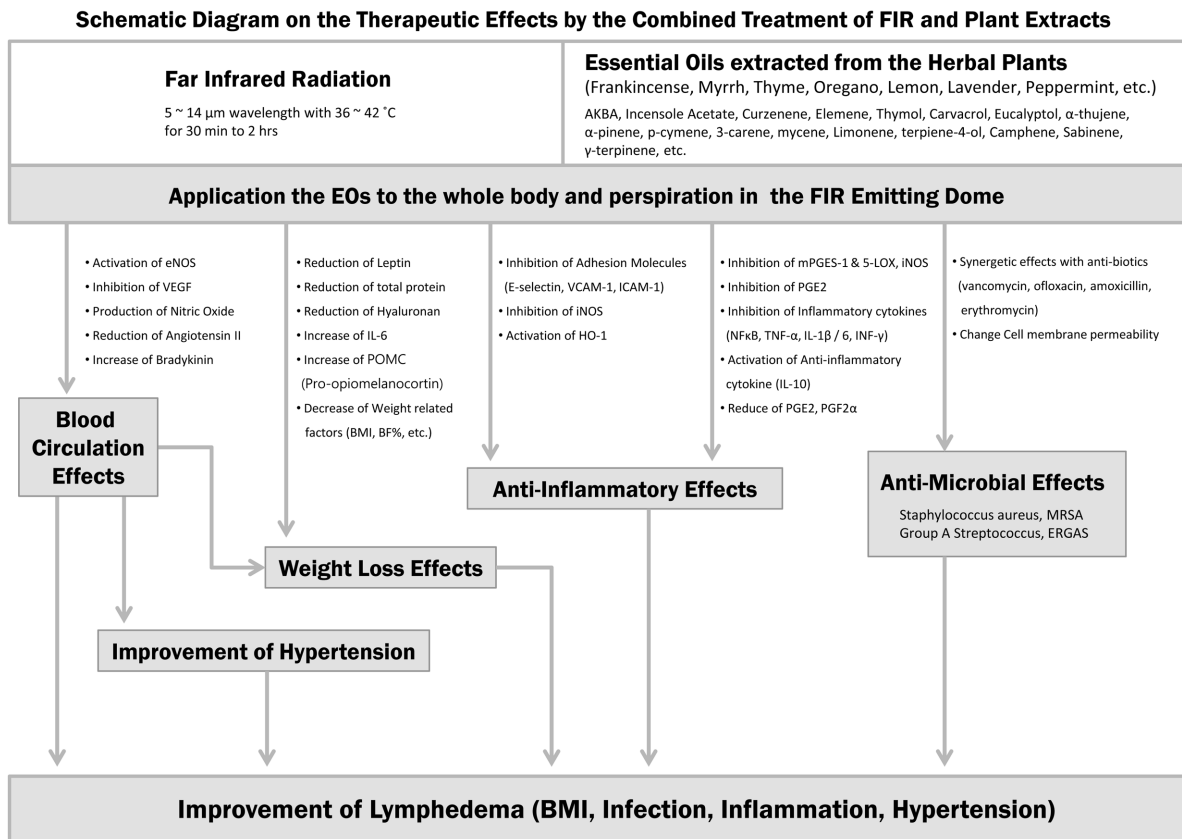


Fig. 3. Schematic Diagram on the Therapeutic Effects by the Combined Treatment of Far Infrared Radiation and Plant Extracts.

었다. 반면 체중관련 변인 (체중: 1.14, BMI: 0.99, 체지방량: 0.60, 체지방률: 1.03, 제지방량: 0.14)과 둘레관련 변인 (허리: 1.27, 복부: 1.15, 엉덩이: 0.41, 복부 비만률: 0.63)에 있어서 종합적인 효과 크기는 각각 0.93과 0.84로 상당한 효과가 있다는 연구결과가 보고되었으나 각 변인별 세부 효과크기를 보면 편차가 너무 커서 체지방량이나 제지방량, 복부 비만률과 엉덩이 둘레의 변화에는 효과가 없는 것으로 보고되었다 [41]. 이들 두 메타분석 연구에서 알 수 있듯이 천연 허브 추출 Essential Oils을 이용한 마사지법이 BMI나 체중을 감소시킴으로써 림프부종의 악화요인을 개선시킬 수 있을 것으로 예상된다.

### 3.4. Another Effects

지금까지 언급한 Essential Oils의 항균, 항염 효과 이외에도 P53 Gene발현을 통한 유방암 세포 진행 억제 효과 [42] 및 말기암환자의 통증이나 우울 개선효과 [43], 자율신경계 조절 효과 [60] 등 다양한 효과들이 보고되고 있다. 뿐만 아니라 Essential Oils의 성분들은 비강이나 구강 흡입뿐만 아니라 피부의 후각수용체를 통해서도 체내 유입이 가능하기 때문에 부종 부위에 좀 더 직접적으로 작용될 수 있다는 장점이 있다 [20,21].

## 4. CONCLUSION

림프계 이상에 의한 부종은 남녀 노소를 막론하고 누구에게나 생길 수 있는 체액 순환 질환 중의 하나이다. 특히, 림프절 절제에 의한 2차 림프부종은 물리적으로 림프액수송의 불균형을 초래하며, BMI나 감염, 고혈압, 염증과 같은 요인들로 인해 부종이 더욱 악화된다.

원적외선 조사요법은 원적외선파장의 물리적 공진특성으로 인해 eNOS를 활성화하여 혈액순환을 원활하게 함과 동시에 혈압상승호르몬 (Angiotensin II)의 감소 및 혈관확장호르몬 (Bradykinin)의 증가를 유도하여 혈류순환 개선에 효과가 있었다. 또한, 혈관내피세포 내에서의 HO-1의 생성을 촉진하여 eNOS의 활성화에 도움을 주었으며, VCAM-1이나 ICAM-1, E-selectin과 같은 혈관내피 흡착분자들의 활성을 억제하는 효과가 있었다. 원적외선 조사요법의 부종 감소효과와 관련해서는 간질 공간 내의 Total Protein이나 Hyaluronan, Leptin의 수치를 현저하게 감소시킴으로써 부종개선에 직접적인 효과를 보여주었다.

천연 허브 추출 Essential Oils은 다양한 Phytochemicals을 함유하고 있으며, Thyme Oils이나 Oregano Oils의 주성분인 Carvacrol의 경우 *Staphylococcus aureus*나 Group A *Streptococcus*와 같은 림프부종의 원인균들에 대해 기존 항생제와 혼합하여 처리하였을 때 단일 항생제만 처리한 경우보다 월등한 항균효과를 보여줌으로써 항생제 과용으로 인한 부작용을 현저히 줄일 수 있는 가능성을 보여주었고, Frankincense의 주성분 중 하나인 AKBA (11-keto- $\beta$ -boswellic acid)나

Incensole acetate 같은 경우는 5-LOX의 조절로 인한 지질매개물 생성 억제 및 염증성 사이토카인의 생성을 조절함으로써 염증을 제어하는 효과가 있었을 뿐만 아니라 임상실험을 통한 연구에서 NSAIDs 계열의 소염제와 비교했을 때 약효는 비슷하였으나 부작용에 대한 증상은 보이지 않았다. 이 밖에도 천연 허브 추출 Essential Oils을 신체에 도포하는 마사지 요법으로 림프부종의 악화요인 중 하나인 BMI감소에도 효과가 있었다.

따라서, Fig. 3에 도식한 것처럼 천연 허브 추출 Essential Oils의 신체 도포를 통한 체내 유입과정에서의 각종 기전관련 단백질들과의 화학반응에 의해 부종 악화인자 개선을 유도하는 Essential Oils요법과 5~14  $\mu$ m의 파장으로 체액의 물리적인 공진현상을 유도하여 부종 악화인자를 개선시키는 원적외선 조사요법의 혼용은 림프부종 완화에 대해 시너지 효과를 보일 것으로 기대된다.

## 5. Further Study

원적외선과 천연 허브에서 추출한 Essential Oils의 시너지 효과에 대한 좀 더 직접적인 검증을 위해 림프부종 환자들을 대상으로 한 임상 시험이 진행되어야 할 것이다. 또한, 림프마사지나 압박 붕대요법, 운동법, 물리치료 등과 같은 기존 림프부종 관리 방법과의 효과크기 및 경제성에 대해 비교를 해 봐야 할 것이며, 무엇보다도 아직까지 국내에서 연구가 미흡한 Essential Oils 사용에 대한 안전성 기준도 마련되어야 할 것이다.

## REFERENCES

1. Korea Society of Lymphedema (2017) *Lymphedema: The comprehensive guide for practitioner*. 2nd Ed., pp 3-13. Koonja Publishing Inc., Paju-si, Gyeonggi-do, Korea.
2. International Society of Lymphology (2003) The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. *Consensus document of the International Society of Lymphology* 6: 84-91.
3. Yang, G. H. and J. Y. Shin (2013) The diagnosis and treatment of lymphedema. *J. Korean Med. Assoc.* 56: 1115-1122.
4. Jeong, D. W. and S. Y. Lee (2010) Edema. *Korean J. Fam. Med.* 31: 829-836.
5. Mehrara, B. J. and A. K. Greene (2014) Lymphedema and obesity: is there a link? *Plast Reconstr. Surg.* 134:154e-160e.
6. Zampell, J. C., S. Aschen, E. S. Weitman, A. Yan, S. Elhadad, et al. (2012) Regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis part I: Adipogenesis, fibrosis, and inflammation. *Plast Reconstr. Surg.* 129: 825-834.
7. Aschen, S., J. C. Zampell, S. Elhadad, E. Weitman, M. D. B. Andrade, and B. J. Mehrara (2012) Regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis part II; expression of adipose differentiation genes. *Plast Reconstr. Surg.* 129: 838-847.



8. Helyer, L. K., M. Varnic, L.W. Le, W. Leong, and D. McCready (2010) Obesity is a risk factor for developing post-operative lymphedema in breast cancer patients. *The Breast Journal* 16: 48-54.
9. Kocak, Z. and J. Overgaard (2000) Risk factors of arm lymphedema in breast cancer patients. *Acta Oncologica* 39: 389-392.
10. McLaughlin, S. A., M. J. Wright, K. T. Morris, G. L. Giron, M. R. Sampson, et al. (2008) Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: objective measurements. *J. Clinical Oncology* 32: 5213-5219.
11. Zhu, Y. Q., Y. H. Xie, F. H. Liu, Q. Guo, P. P. Shen, and Y. Tian (2014) Systemic analysis on risk factors for breast cancer related lymphedema. *Asian Pacific J. Cancer Prevention* 15: 6535-6541.
12. Ridner, S. H., M. S. Dietrich, B. R. Stewart and J. M. Armer (2011) Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer* 19:853-857.
13. Do J. H. (2017) *Effects of Resistance Exercises and Complex Decompressive Therapy on Arm Function and Muscular Strength in Breast Cancer Related Lymphedema*. Ph D. Thesis. Department of Medicine, The Graduate School of the University of Ulsan, Ulsan-si, Kyeongsangnam-do, Korea.
14. Jee, C. G. (2001) The characteristics of far infrared ray. *J. Korean Inst. Illum. Electr. Install. Eng.* 15: 4-13.
15. Leung, T. K. (2015) In vitro and in vivo studies of the biological effects of bioceramic (a material of emitting high performance far infrared ray) irradiation. *Chin J. Physiol.* 58:147-155.
16. Hu, J., H. J. Choo and S. X. Ma (2011) Infrared heat treatment reduces food intake and modifies expressions of TRPV3-POMC in the dorsal medulla of obesity prone rats. *Int. J. Hyperthermia* 27: 708-716.
17. Li, K., Z. Zhang, N. F. Liu, S. Q. Feng, Y. Tong, et al. (2017) Efficacy and safety of far infrared radiation in lymphedema treatment: Clinical evaluation and laboratory analysis. *Lasers Med. Sci.* 32: 485-494.
18. Shui, S. S., X. Wang, J. Y. Chiang, and L. Zheng (2015) Far-infrared therapy for cardiovascular, autoimmune, and other chronic health problems: A systematic review. *Exp. Biol. Med.* 240: 1257-1265.
19. Tisserand, R. and R. Young (2014). *Essential oils safety*. 2nd ed., pp. 5-15, Churchill Livingstone Elsevier, London, UK.
20. Buck, L. and R. Axel (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell* 65: 175-187.
21. Busse, D., P. Kudella, N. M. Gruning, G. Gisselmann S. Stander, et al. (2014) A synthetic sandalwood odorant induces wound-healing processes in human keratinocytes via the olfactory receptor OR2 AT4. *J. Investigative Dermatology* 134: 2823-2832.
22. Liu, N. F., L. R. Zhang, S. L. Li, W. G. Cao, D. S. Zhang, et al. (2003) Metabolism of hyaluronic acid and extremity lymphedema. *Chinese Journal of Plastic Surgery* 20:113-116.
23. Yu, S. Y., J. H. Chiu, S. D. Yang, Y. C. Hsu, W. Y. Lui, et al. (2006) Biological effect of far-infrared therapy on increasing skin microcirculation in rats. *Photodermatol Photo-immunol Photomed.* 22: 78-86.
24. Hsu, Y. H., Y. C. Chen, T. H. Chen, Y. M. Sue T. H. Cheng, et al (2012) Far-infrared therapy induces the nuclear translocation of PLZF which inhibits VEGF induced proliferation in human umbilical vein endothelial cells. *PLoS One* 7: e30674.
25. Choi, S. J, E. H. Cho, H. M. Jo, C. W. Min, Y. S. Ji, et al. (2015) Clinical utility of far-infrared therapy for improvement of vascular access blood flow and pain control in hemodialysis patients. *Kidney Res. Clin. Pract.* 35: 35-41.
26. Lin, C. T., M. J. Lin, Y. P. Chen, K. C. Lee, K. C. Huang, et al. (2016) Long-term antihypertensive effects of far-infrared ray irradiated from wooden board in spontaneously hypertensive rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 16: 57.
27. Lin, C. C., X. M. Liu, K. Peyton, H. Wang, W. C. Yang, et al. (2008) Far infrared therapy inhibits vascular endothelial inflammation via the induction of Heme Oxygenase-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 28: 739-745.
28. Chen, C. H., T. H. Chen, M. Y. Wu, T. C. Chou, J. R. Chen, et al. (2017) Far-infrared protects vascular endothelial cells from advanced glycation end products-induced injury via PLZF-mediated autophagy in diabetic mice. *Nature, Scientific Reports* 7: 40442.
29. Prabir, R. C., V. P. Sukhatme, and A. K. Cheung (2006) Hemodialysis vascular access dysfunction: A cellular and molecular viewpoint. *J. Am. Soc. Nephrol.* 17:1112-1127.
30. Vannini, F., K. Kashfi, and N. Nath (2015) The dual role of iNOS in cancer. *Redox Biology* 6: 334-343.
31. Song, E. M., E. J. Kim, K. W. Kim, J. H. Cho, and M. Y. Song (2012) Effects of far-infrared therapy on weight loss in Korean obese women. *J. Soc. Korean Med. Obesity Res.* 12: 20-32.
32. Park, J. H., Y. J. Jeon, C. H. Lee, N. H. Chung, and H. S. Lee (2017) Insecticidal toxicities of carvacrol and thymol derived from thymus vulgaris lin. against pochazia shantungensis chou & lu., newly recorded pest. *Scientific Reports* 7: 40902.
33. Moussaieff, A. and R. Mechoulam (2009) Boswellia resin: From religious ceremonies to medical uses; a review of in-vitro, in-vivo and clinical trials. *J. Pharm. Pharmacol.* 61: 1281-1293.
34. Verhoff, M., S. Seitz, H. Northoff, J. Jauch, A. M. Schaible, and O. Werz (2012) A novel C(28)-hydroxylated lupeolic acid suppresses the biosynthesis of eicosanoids through inhibition of cytosolic phospholipase A(2). *Biochem. Pharmacol.* 84: 681-691.
35. Gayathri, B., N. Manjula, K. S. Vinaykumar, B. S. Lakshmi and A. Balakrishnan (2007) Pure compound from boswellia serrata extract exhibits anti-inflammatory property in human PBMCs and mouse macrophages through inhibition of TNF-alpha, IL-1beta, NO and MAP kinases. *Int. Immunopharmacol.* 7: 473-482.
36. Verhoff, M., S. Seitz, M. Paul, S. M. Noha, J. Jauch, et al. (2014) Tetra- and pentacyclic triterpene acids from the ancient anti-inflammatory remedy frankincense as inhibitors of microsomal prostaglandin E2 synthase-1. *J. Nat. Prod.* 77: 1445-1451.
37. Su, S., J. Duan, T. Chen, X. Huang, R. Shang, et al. (2015) Frankincense and myrrh suppress inflammation via regulation of the metabolic profiling and the MAPK signaling pathway. *Nature Scientific Reports* 5: 13668.
38. Rai, S. P. and M. Bajpai (2013). Evaluation of efficacy of Flexiqule (boswellia phyto extract) in osteoarthritis of knee. *Sch. J. App. Med. Sci.* 1: 226-232.

39. Baek, H. J. (2003) *Effects of aromatherapy on perimenstrual syndrome and its relation to the prostaglandins*. Ph D. Thesis. Department of Nursing, The Graduate School of Nursing of Yeonsei University, Seoul, Korea.
40. Jeon, Y. A. and N. Woo (2014). A meta-analysis of obesity management effects of aromatherapy use. *Kor. J. Aesthet. Cosmetol.* 12: 275-281.
41. Heo, S. H. and S. M. Yoo (2017) Meta-analysis of aromatherapy for obesity. *J. Kor. Soc. Cosm.* 23: 377-385.
42. Yazdanpanahi, N., M. Behbahani, and A. Yektaeian (2014) Effect of boswellia thurifera gum methanol extract on cytotoxicity and P53 gene expression in human breast cancer cell line. *Iranian Journal of Pharmaceutical Res.* 13: 719-724.
43. Chang, S. Y. (2008) Effects of aroma hand massage on pain, state anxiety and depression in hospice patients with terminal cancer. *J Korean Acad Nurs.* 38: 493-502.
44. Camarda, L., T. Dayton, V. D. Stefano, R. Pitonzo, D. Schillaci (2007) Chemical composition and antimicrobial activity of some oleogum resin essential oils from boswellia spp. (buseraceae). *Annali di Chimica.* 97: 837-844.
45. Yagi, S., R. Babiker, T. Tzanova and H. Schohn (2016). Chemical composition, antiproliferative, antioxidant and antibacterial activities of essential oils from aromatic plants growing in Sudan. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 9: 763-770.
46. Mancini, E., F. Senatore, D. D. Monte, L. D. Martino, D. Grulova, et al. (2015) Studies on chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of five thymus vulgaris L. essential oils. *Molecules* 20: 12016-12028.
47. Panahia, Y., M. Sattari, A. P. Babaie, F. Beiraghdar, R. Ranjbar, et al. (2008) The essential oils activity of eucalyptus polycarpa, *E. largiflorence*, *E. malliodora* and *E. camaldulensis* on *Staphylococcus aureus*. *Iranian Journal of Pharmaceutical Res.* 10: 43-48.
48. Nikolica, M., K. K. Jovanovic, T. Markovi and D. Markovic, et al. (2014) Chemical composition, antimicrobial, and cytotoxic properties of five lamiaceae essential oils. *Industrial Crops and Products* 61: 225-232.
49. de Godoy, J. and Silvia H. da Silva (2007) Prevalence of cellulitis and erysipelas in post-mastectomy patients after breast cancer. *Arch. Med. Sci.* 3: 249-251.
50. Park, S. I., E. J. Yang, D. K. Kim, H. H. Jeong, G. C. Kim, et al. (2016) Prevalence and epidemiological factors involved in cellulitis in Korean patients with lymphedema. *Ann Rehabil. Med.* 40: 326-333.
51. Hwang, Y. H., J. S. Kang, B. K. Kim, and S. W. Kim (2017) Colonization of staphylococcus aureus and sensitivity to antibiotics in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Respir Dis.* 5: 21-26.
52. Ekambaram, S. P., S. S. Perumal, A. Balakrishnan, N. Marappan S. S. Gajendran, et al. (2016) Antibacterial synergy between rosmarinic acid and antibiotics against methicillin-resistant staphylococcus aureus. *J. Intercult. Ethnopharmacol.* 5: 358-363.
53. Haroun, M. F. and R. S. Alkayali (2016) Synergistic effect of thymbra spicata L. extracts with antibiotics against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* strains. *Iran J. Basic Med. Sci.* 19: 1193-1200.
54. Magi, G., E. Marini, and B. Facinelli (2015) Antimicrobial activity of essential oils and carvacrol, and synergy of carvacrol and erythromycin, against clinical, erythromycin-resistant Group A Streptococci. *Frontiers in Microbiology* 6: 1-7.
55. Rapper, S. D., A. Viljoen, and S. V. Vuuren (2016) The in vitro antimicrobial effects of lavandula angustifolia essential oils in combination with conventional antimicrobial agents. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2016: 1-9.
56. Lee, K. J., H. B. Park, J. H. Kim, Y. S. Jeong, H. J. Joo, et al. (2002) Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in human thyroid tumor. *Korean J. Endocrine Surgery* 2: 90-96.
57. Warner, T. D. and J. A. Mitchell (2004) Cyclooxygenases: New forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.* 18: 790-804.
58. Nussmeier, N. A., A. A. Whelton, M. T. Brown, et al. (2005) Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 352: 1081-1091.
59. Kim, D. and Y. K. Sung (2016) New COX-2 inhibitors. *The Korean Association of Intern. Med.* 3: 250-256.
60. Heo, S. H., J. Y. Shim, and S. M. Yoo (2017) Differences in blood type and the effects of essential oils inhalation on the autonomic nervous system. *Asian J. Beauty Cosmetol.* 15: 311-321.