

生藥複合製劑와 抗癌劑의 併用投與에 관한 研究(第1報).

加味蔘苓白朮散과 *cis*-Platin 併用投與에 의한 副作用 輕減 效果

김남재 · 홍남두 · 조종관* · 김진식 · 백승학*
경희대학교 동서의학연구소 · 대전대학교 한의과대학*

Studies on Combined Usage of Combined Preparation of Crude Drugs and Anti-neoplastic Drugs(I)

Alleviative Effect of Combined Usage of *Gamisamryungbaekchool-San*
and *cis*-Platin on the Side Actions of *cis*-Platin

Nam Jae Kim, Nam Doo Hong, Chong Kwan Cho,* Jin Sik Kim and Seung Hak Baek*
East-West Medical Research Institute, Kyung Hee University, Seoul 130-702 and
College of Oriental Medicine, Daejeon University*, Daejeon 301-810, Korea

Abstract—The water extract of *Gamisamryungbaekchool-San* increased the lifespan of mice implanted intraperitoneally with sarcoma 180. Significant depression of lethal toxicity of *cis*-platin (45 μ M/kg, s.c) and renal toxicity (indicated by an increase in blood urea nitrogen value and creatinine value) of *cis*-platin (35 μ M/kg, s.c) were observed in mice and rats treated with *Gamisamryungbaekchool-San*. RBC and WBC were significantly decreased in rats treated with *cis*-platin, and significant depression of hematologic toxicities of *cis*-platin (35 μ M/kg, s.c) in rats treated with *Gamisamryungbaekchool-San*. After all, alleviative effect of the side actions of *cis*-platin was acknowledged by combined usage of *Gamisamryungbaekchool-San* and *cis*-platin.

Keywords—*Gamisamryungbaekchool-San* · *cis*-platin · combined usage · sarcoma 180 · urea nitrogen · creatinine · alleviative effect

癌에 대한 치료법으로는 일반적으로 화학요법 또는 약물요법과 면역요법으로 크게 대별할 수 있으며 각각 그 장단점을 갖고 있다. 암의 약물요법은 부작용이 강하고 내성의 발현등의 문제점이 있어 장기 대량요법이 곤란하며, 면역요법은 부작용이 비교적 적지만 효력이 약한 단점을 갖고 있는 것으로 알려져 있다.

일반적으로 항암제의 부작용으로는 골수억제, 소화기 장애 및 신장해 등이 알려져 있으며, 이러한 부작용 경감법의 개발도 매우 유효한 수단

중의 하나로 생각되어진다.¹⁾

한편, 근년에 이르러 한방약물에 관한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 과학의 발달과 더불어 과학적 연구법이 도입되어 한방약물 자체에도 면역증강작용,²⁾ 항종양효과,³⁾ 부작용경감효과,^{4,5)} 암의 방사선 치료에 있어서 부작용 경감효과⁶⁾ 등 암에 관련된 많은 연구가 보고되어지고 있다.

DNA 합성저해를 작용기서로 하는 *cis*-platin (*cis*-diaminedichloro platinum)⁸⁾은 교환종양⁹⁾

난소종양¹⁰⁾ 등에 우수한 효과를 나타내나 현저한 신장해를 일으키기 때문에 장기 대량투여가 곤란한 것으로 알려져 있다.¹¹⁾

따라서, 연구자 등은 *cis-platin*과 한방약물의 병용투여에 의한 항암효과의 향상과 부작용 경감효과를 통한 새로운 치료 방법의 발굴을 위한 연구의 일환으로 우선, 病을 앓고 난뒤 또는 大手術後에 脾, 胃腸의 기능을 회복시켜 주는 蔘苓白朮散¹²⁾에 淸熱解毒藥인 瓦松·金銀花·蒲公英¹²⁾을 加味한 加味蔘苓白朮散을 선정하여 加味蔘苓白朮散의 물추출과 *cis-platin*을 병용투여하여 약간의 知見을 얻었기에 보고 한다.

實驗材料 및 方法

實驗材料—本 실험에서 사용한 재료는 市中에서 구입하여 얻은 것을 사용하였으며, 處方內容은 다음과 같다.

- 人 蔘(Ginseng Radix alba)8 g
 - 甘草炙(Glycyrrhizae Radix)6 g
 - 白 朮(Atractylodis Rhizoma alba)6 g
 - 白茯苓(Hoelen)6 g
 - 薏苡仁(Coicis Semen)6 g
 - 白扁豆(Dolichoris Semen)4 g
 - 山 藥(Dioscoreae Rhizoma)4 g
 - 連 肉(Nelumbinis Semen)4 g
 - 砂 仁(Amomi Semen)4 g
 - 陳 皮(Aurantii nobilis Pericarpium)4 g
 - 桔 梗(Platycodi Radix)4 g
 - 瓦 松(Orostachys Herba)15 g
 - 金銀花(Lonicerae Flos).....8 g
 - 蒲公英(Taraxaci Herba)8 g
- 檢液의 調製—上記 處方 20貼 분량(1,740 g)을 細切하여 물로 2회 3시간씩 가열 추출하고 흡인 여과한 여액을 rotary evaporator로 감압농축하여 점조성의 추출물 402.8 g(收率 23.15%)을 얻어 본 실험에서 필요로 하는 농도로 희석하여 사용하였다.

實驗動物—실험동물은 中央動物 ICR계 5주령의 음성 생쥐, Sprague Dawley계 160~180 g의 음성 흰쥐를 사용하였으며, 사료는 삼양유지사료(株)의 고품사료로 사육하고, 물은 충분히 공

급하던서 2주간 실험실 환경에 순응시킨 후에 사용하였다. 실험은 특별히 명시하지 않는 한 24±2°에서 실시하였다.

抗腫瘍 作用³⁻¹⁵⁾—5주령의 ICR계 음성 생쥐에 Sarcoma 180 암세포 1×10⁶ cell/mouse를 복강내 이식하고 24시간 후부터 검액을 연속투여하면서 매일 생존여부를 관찰하여 평균생존일수 및 延命率을 구하였다. 검액은 0.5 g/kg 및 1.5 g/kg를 경구투여하였고, 대조군은 saline을 투여하였다.

MST(medium survival time) : 生存日數中央值
 ILS(Increase in MST over control) : 延命率

$$= \left(\frac{T}{C} - 1 \right) \times 100(\%),$$

T : 處置群의 MST

C : 對照群의 MST

治癌劑 *cis-Platin*副作用에 미치는 影響^{1,16)}—

1) *cis-Platin* 치사독성에 대한 작용

치사량의 *cis-platin* [45 μM/kg (13.5 mg/kg), 피하주사] 투여에 대해 검액투여군에서의 생존연장 여부를 관찰하였다. 검액은 *cis-platin*투여 2일전부터 *cis-platin*투여 후 4일까지 7일간 0.5 g/kg 및 1.5 g/kg씩 1일 1회 경구투여하여 검액투여 13일째까지 관찰하였으며, 대조군은 검액 대신 saline을 투여하였다.

2) *cis-Platin*副作用 輕減作用

① 생쥐에서의 체중변화 및 신독성에 대한 작용

*cis-Platin*은 35 μM/kg을 피하주사하였으며 검액은 0.5 g/kg 및 1.5 g/kg를 *cis-platin*투여 5일전부터 *cis-platin* 투여후 4일째까지 10일간 1일 1회 경구투여하고, 대조군은 saline을 투여하면서 체중변화를 관찰하고 *cis-platin* 투여후 5일째 심장채혈하여 혈장중 BUN(極東 UN-V 試藥을 이용)을 측정하였다.

② 흰쥐에서의 신독성 및 혈액학적 영향

*cis-Platin*은 35 μM/kg을 피하주사하였으며 검액 0.5 g/kg 및 1.5 g/kg를 *cis-platin*투여 5일전부터 *cis-platin* 투여후 4일째까지 10일간 1일 1회 경구투여하고 대조군은 saline을 투여하였다 *cis-Platin* 투여후 3일째 및 5일째에 심장채혈하여 RBC, WBC를 측정하였고, 3,000 rpm에서 15

분간 원심분리하여 혈청중 BUN, creatinine 및 GOT, GPT를 측정하였다. 또한 실험기간중 동물을 대사 cage에 넣어 24시간의 urine을 측정하고 尿中 urea nitrogen과 creatinine을 측정하였다. urea nitrogen은 極東 UN-V 試藥을 이용하였고 creatinine은 creatine SET(야트론)을 사용하였으며 GOT·GPT의 측정은 아산제약의 혈청 transaminase 측정용 시약을 사용하였다.

WBC의 측정은 혈액을 WBC pipette으로 0.5 눈금까지 정확하게 취하고 Türk's WBC 희석액 (glacial acetic acid 3 ml, 1v/v% aqueous gentian violet 1 ml, 증류수 100 ml)으로 20배 정확히 희석하여 counting chamber에 채우고 microscopic method에 의하여 WBC를 계산하였고, RBC 측정은 혈액을 RBC pipette으로 0.5 눈금까지 정확하게 취하고 0.85% 식염수의 RBC 희석액으로 200배 정확히 희석하여 counting chamber에 채우고 microscopic method에 의하여 RBC를 계산하였다.

實驗結果

抗腫瘍 效果

Sarcoma 180 암세포에 대한 검액의 생존연장 효과를 관찰한 바 Table I에 나타낸 바와 같이 Sarcoma 180 cell 이식후 saline만을 투여한 대조군의 평균생존일수는 18일을 나타내는데 비하여 검액 0.5 g/kg 및 1.5 g/kg 투여군에서는 각각 22日, 27日을 나타내어 22.2% 및 50.0%의 연명증가율을 나타내었다.

Table I. Effect of *Gamisamryungbaekchool-San* on lifespan of mice implanted intraperitoneally with Sarcoma 180

Groups	Dose (g/kg, p.o)	No. of animal	MST (%)	ILS (%)
Control	—	10	18	—
Sample	0.5	10	22	22.2
Sample	1.5	10	27	50.0

*cis-Platin*副作用에 대한 輕減效果

1) *cis-Platin*치사독성에 대한 효과

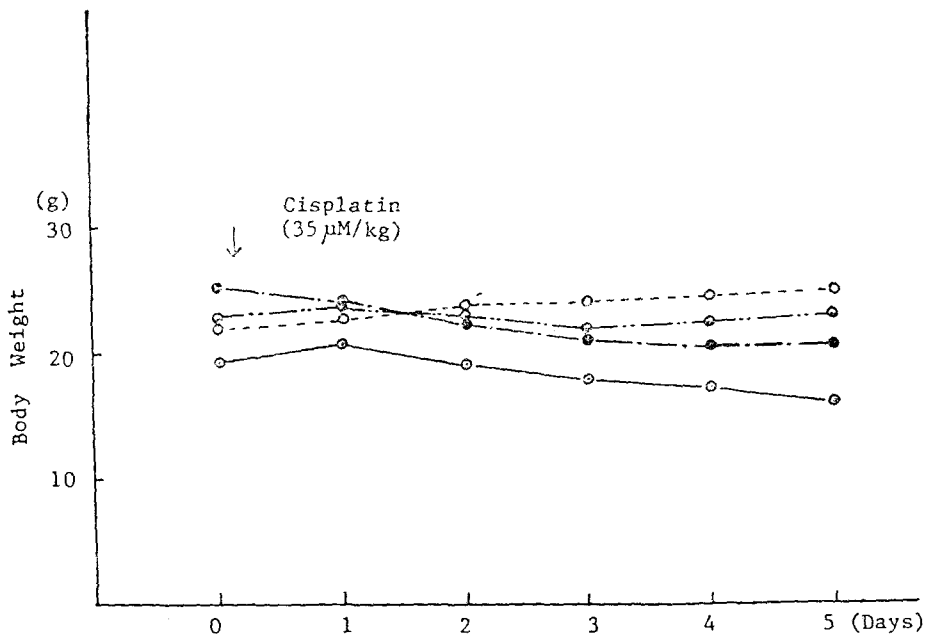


Fig. 1. Effect of *Gamisamryungbaekchool-San* on body weight in mice treated with *cis-platin*.
; Normal —○—; Control —●—; Sample 0.5 g/kg —○—; Sample 1.5 g/kg

Table II. Effect of *Gamisamryungbaekchool-San* on lethal toxicity of *cis-platin* in mice

Groups	Dose (g/kg, p.o)	Number of survivors						Survival rate (%)
		Days after injection of <i>cis-platin</i>						
		0	2	4	6	8	10	
Control	—	10	10	5	3	2	2	20.0
Sample	0.5	10	10	7	7	5	5	50.0
Sample	1.5	10	10	10	10	9	9	90.0

On day 0, *cis-platin* (45 $\mu\text{M}/\text{kg}$, s.c) was injected to mice

Sample were administered to mice once a day for 7 days from day -2 to day 4.

치사량의 *cis-platin*에 대한 검액의 효과는 Table II에 나타낸 바와 같이 대조군은 *cis-platin* 투여후 6일째에 70%가 사망한데 대해 검액 0.5 g/kg, 1.5 g/kg 투여군은 각각 30%, 0%의 사망율을 나타냈으며 13일째는 대조군은 20%, 검액 1.5 g/kg 투여군은 90%가 생존하였다.

2) *cis-Platin* 부작용에 대한 효과

① 생쥐에서의 체중변화 및 신독성에 대한 효과

Fig. 1과 Fig. 2에 나타낸 바와 같이 *cis-platin*

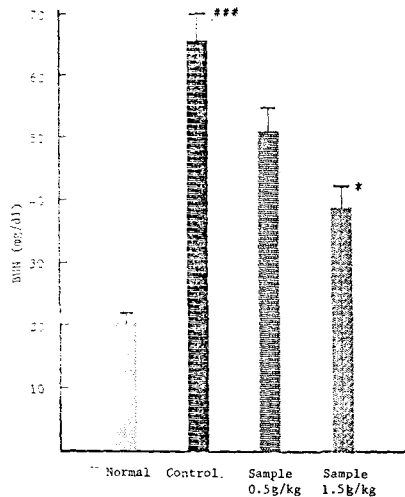


Fig. 2. BUN values of mice 5 days after injection of *cis-platin*.

cis-Platin was injected to control and sample group (35 $\mu\text{M}/\text{kg}$).

Sample were administered p.o. to mice from day -5 to day 4.

*** : Statistical significance compared with normal group ($p < 0.001$).

* : Statistical significance compared with control group ($p < 0.05$).

35 $\mu\text{M}/\text{kg}$ 을 피하주사하므로써 현저한 체중감소가 유발됨을 알 수 있었고 검액투여군에서는 검액의 용량의존적인 체중감소억제효과를 나타내었다.

Serum BUN 치에 있어서 *cis-platin*을 투여하므로써 유의적 ($p < 0.001$)으로 상승하였고 검액투여군은 대조군에 비해 유의성 ($p < 0.05$)이 있는 BUN 상승억제효과를 나타내었다.

② 흰쥐에서의 신독성 및 혈액학적 부작용 경감효과

a) 체중변화

흰쥐에 있어서 *cis-platin* 35 $\mu\text{M}/\text{kg}$ 을 피하주사하므로써 생쥐의 경우와 유사한 현저한 체중감소가 나타났고 검액의 용량의존적으로 *cis-platin*에 대한 체중감소억제효과를 관찰할 수 있었다 (Fig. 3).

b) Serum BUN

정상군의 serum BUN 치는 16 mg/dl를 나타낸 데 비해 *cis-platin* 투여로 3일째와 5일째에 50 mg/dl 및 150 mg/dl를 나타내어 유의적 ($p < 0.01$, $p < 0.001$)으로 상승함을 알 수 있었고 검액 1.5 g/kg 투여군에서는 *cis-platin* 투여후 5일째에 유의성 ($p < 0.05$)이 있는 BUN 상승억제효과를 관찰할 수 있었다 (Fig. 4).

c) GOT · GPT 활성

Table III에 나타낸 바와 같이 *cis-platin* 35 $\mu\text{M}/\text{kg}$ 피하주사하므로써 혈청 GOT·GPT 활성에는 별다른 영향이 관찰되지 않았으며 검액투여군 역시 정상군과 별다른 차이는 나타나지 않았다.

d) Serum creatinine value

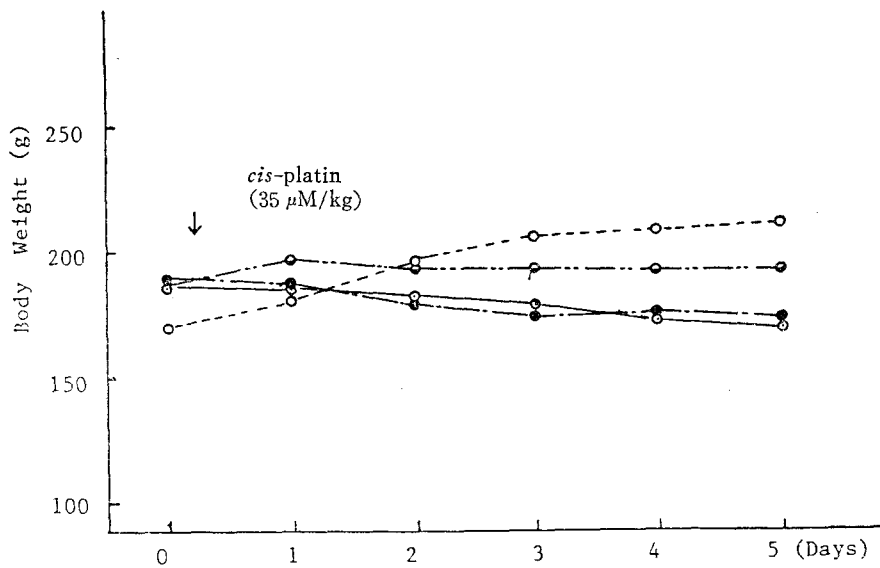


Fig. 3. Effect of *Gamisamryungbaekchool-San* on body weight in rats *cis-platin* was injected to control and sample group.

Sample were administered p.o to rats from day -5 to day 4.

○—○ ; Normal ○—○ ; Control ●—● ; Sample 0.5 g/kg ●—● ; Sample 1.5 g/kg

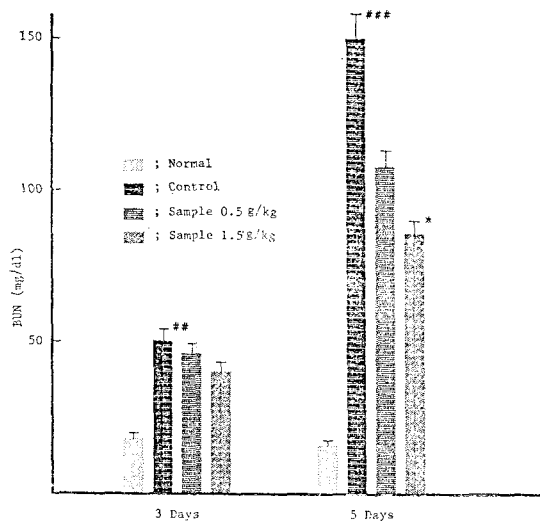


Fig. 4. BUN values of rat serum after injection of *cis-platin*.

cis-Platin ($35 \mu\text{M}/\text{kg}$, s.c) was injected to control and sample group. Samples were administered to rats once a day for 10 days from day -5 to day 4.

*: Statistical significance compared with normal group (**: $p < 0.01$ and ***: $p < 0.001$).

*: Statistical significance compared with control group ($p < 0.05$).

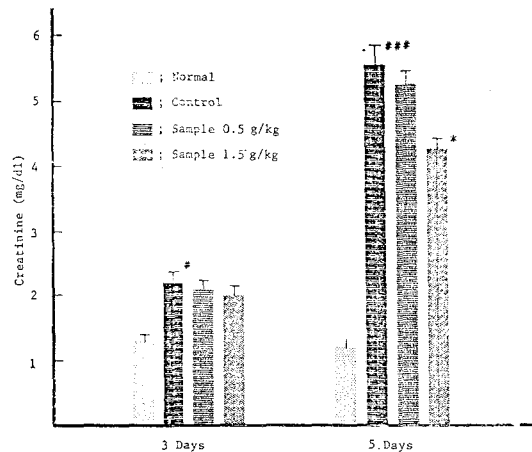


Fig. 5. Creatinine values of rat serum after injection of *cis-platin*.

cis-Platin ($35 \mu\text{M}/\text{kg}$, s.c) was injected to control and sample group. Samples were administered p.o to rats once a day for 10 days from day -5 to day 4.

: Statistical significance compared with normal group (: $p < 0.05$ and ***: $p < 0.001$).

*: Statistical significance compared with control group ($p < 0.05$).

Table III. Transaminase activities of rat serum 5 days after injection of *cis*-platin

Groups	Dose (g/kg, p.o)	No. of animal	Transaminase activities (Karmen Unit)	
			GPT	GOT
Normal	—	8	32.4±2.42	29.0±2.92 ^{a)}
Control	—	8	35.1±2.61	37.2±3.14
Sample	0.5	8	32.3±3.23	33.0±3.42
Sample	1.5	8	36.1±2.75	34.4±2.25

a): Mean±standard error

cis-Platin (35 μM/kg, s.c) was injected to control and sample group.

Sample were administered p.o. to rat once a day for 10 days from day -5 to day 4.

Fig. 5에 나타난 바와 같이 정상군은 1.45 mg/dl를 나타내었고 *cis*-platin 투여후 3일째, 5일째에 각각 2.25 mg/dl, 5.5 mg/dl를 나타내어 *cis*-platin을 투여하므로 유의적(p<0.05)으로 상승함을 알 수 있었고 검액 1.5 g/kg 투여군은 유의성(p<0.05)이 있는 serum creatinine 상승 억제효과를 나타내었다.

e) RBC · WBC數

Table IV에 나타난 바와 같이 *cis*-platin을 투

Table IV. Effect of *Gamisamryungbaekchool*-San on the values of RBC and WBC 5 days after injection of *cis*-platin in rats

Groups	Dose (g/kg, p.o)	No. of animal	RBC	WBC
			(× 20,000 cells/mm ³)	(cells/mm ³)
Normal	—	8	368.0±20.2	14800±1150 ^{a)}
Control	—	8	291.0±9.64 ^{**}	7805±1220 ^{**}
Sample	0.5	8	285.0±19.5	7550±1120
Sample	1.5	8	340.8±15.0	11375±1050*

a): Mean±standard error.

Sample were administered p.o. to rat once a day for 10 days from day -5 to day 4.

**): Statistical significance compared with normal group (p<0.01).

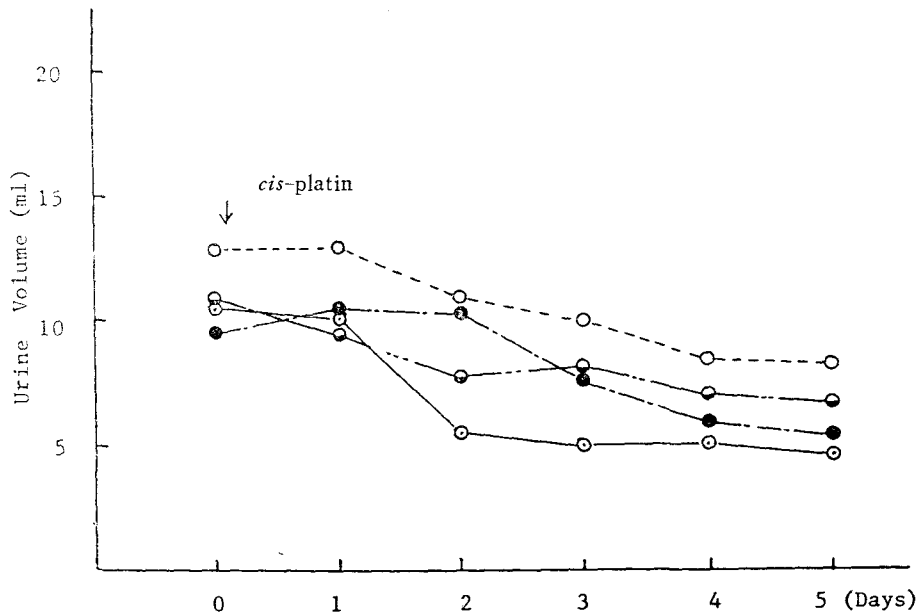
*): Statistical significance compared with control group (p<0.05).

여하므로써 RBC, WBC 수가 유의적(p<0.01)으로 감소하여 검액을 투여하므로써 용량의존적인 RBC, WBC 감소억제효과가 나타남을 알 수 있었다.

f) 尿量

24시간 동안의 뇨량을 경시적으로 측정하여

Fig. 6에 나타난 바와 같이 *cis*-platin을 투여하므

**Fig. 6.** Effect of *Gamisamryungbaekchool*-San on the urine changes for 24 hrs in rats.

cis-Platin (35 μM/kg, s.c) was injected to control and sample group.

Sample were administered p.o. to rats from day -5 to day 4.

—○—; Normal —□—; Control —●—; Sample 0.5 g/kg —○—; Sample 1.5 g/kg

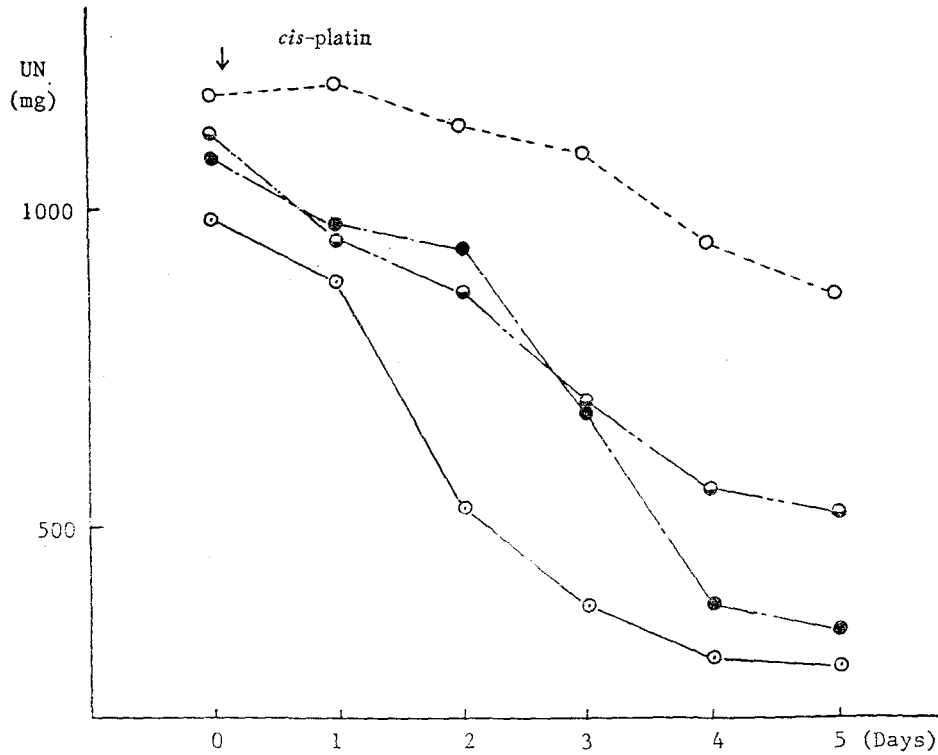


Fig. 7. Effect of *Gamisamryungbaekchool-San* on the excretion of urea nitrogen changes caused by *cis-platin* for 24 hours in rats.

cis-Platin ($35 \mu\text{M}/\text{kg}$, s.c) was injected to control and sample group.

Sample were administered to rats once a day for 10 days.

—○—; Normal —○—; Control —●—; Sample 0.5 g/kg —●—; Sample 1.5 g/kg

로써 현저한 뇨량감소를 나타냈고 검액의 용량 의존적인 뇨량감소에 대한 억제효과가 나타났다.

g) 尿中 urea nitrogen 排泄量

24시간 동안 뇨중으로 배설된 urea nitrogen 을 경시적으로 측정하여 Fig. 7에 나타낸 바와 같이 *cis-platin*은 urea nitrogen 배설감소를 유발함을 알 수 있었고 검액투여군에서는 *cis-platin* 의한 urea nitrogen 배설감소에 대해 억제 효과가 관찰되었다.

h) 尿中 creatinine 排泄量

24시간 동안의 尿中으로 배설된 creatinine을 측정하여 Fig. 8에 나타내었듯이 현저한 배설 감소가 일어났고 검액투여군에서는 유의적은 아니었으나 creatinine 배설감소억제효과가 관찰되었다.

考察 및 結論

加味蔘苓白朮散은 蔘苓白朮散에 清熱解毒藥인 瓦松·金銀花·蒲公英이 加味된 생약복합제제로 앞서 실험부에 기술한 방법으로 얻은 물추출물에 대해서, 실험적 항암제 screen법의 하나로 널리 이용되고 있는 Sarcoma 180 암세포에 대한 작용 및 치암제로 사용되고 있는 *cis-platin*의 부작용에 미치는 효과를 실험하여 결과를 고찰한 바 다음과 같다.

항암제에 대한 *in vivo* 검액의 암세포에는 Sarcoma 180A, p-388 leukemia, L₁₂₁₀ leukemia, C₁₄₉₈ leukemia, Ehrlich carcinoma, mammary carcinoma, B-16 melanoma, lewis lung carcinoma, colon-38 adenocarcinoma 등이 있으며,²¹⁾ 1950년대 NCI에서 식물추출물과 합성제제 검색

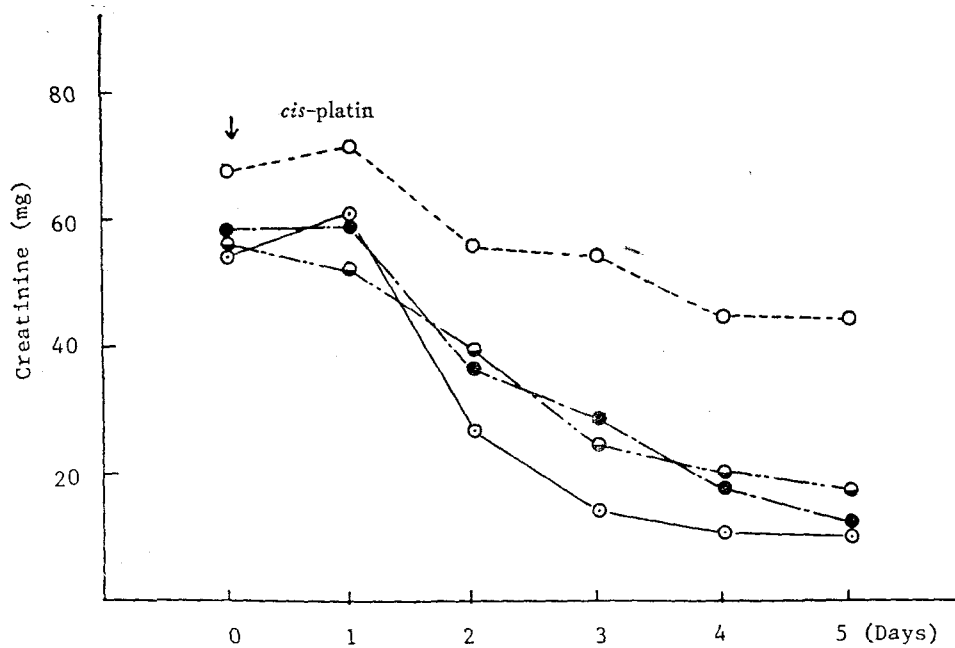


Fig. 8. Effect of *Gamisamryungbaekchool-San* on the excretion of creatinine changes caused by *cis-platin* for 24 hours in rats. *cis-Platin* ($35 \mu\text{M}/\text{kg}$, s.c) was injected to control and sample group. Sample were administered p.o to rats once a day for 10 days from day -5 to day 4. —○—; Normal —○—; Control —●—; Sample 0.5 g/kg —●—; Sample 1.5 g/kg

에 가장 많이 이용한 이식성 종양은 Sarcoma 180(SA), adenocarcinoma 755(CA), 림프성 백혈병 L_{1210} (LE)였다.

1960년대 중반에는 Walker sarcoma 256(WA)과 림프성 백혈병 P388(PS) 시스템이 흔히 쓰였다고 보고된 바 있으며, 최근의 검색 방침은 최초로 P388 백혈병으로 그 효과를 검증한 후 다른 종양에 대해 검색하는 순서를 밟는 것으로 보고되었다.²²⁾

항암제의 screen법으로 많이 사용되었다고 할 수 있는 Sarcoma 180 암에 대해 검액의 생명연장효과를 보기 위해 검액을 10일간 연속투여한 결과 50%의 생명률 증가가 인정되었다.

*cis-Platin*은 DNA와 결합하여 DNA 합성 및 그에 따른 암세포의 분열을 저해하며, 고환암, 난소암, 방광암, 두경부암 등에 효과가 있다고¹⁸⁾ 하며, 실험적으로 *cis-platin*은 nucleosides 연구에서 guanosine, cytidine, adenosine과 상호작용하는 것으로 보고되었다, 동물 tumor 실험에서

DNA 합성을 저해하는데 이는 DNA와 *cis-platin*이 cross links의 형성으로 보고된 바 있다.^{23,24)}

*cis-Platin*의 부작용으로는 가장 독성이 심한 곳은 신장이며 그 밖에 hematologic, gastrointestinal 및 ototoxicity 등의 부작용이 있어 nausea, vomiting, 설사, 복통, 그리고 myelosuppression에 의한 적혈구, 백혈구, 혈소판감소증 등이 알려져 있다. 따라서 치암제로서 *cis-platin* 투여에 있어 부작용을 경감시키는 것은 매우 중요한 과제라고 생각되어 우선 치사량의 *cis-platin*에 대한 검액의 생존연장을 관찰한 바 생존연장효과를 인정할 수 있었다.

*cis-Platin*이 현저한 신독성을 일으키므로 신독성에 대한 검액의 경감여부를 보기 위하여 *cis-platin* $35 \mu\text{M}/\text{kg}$ 의 피하주사로써 가장 양호한 신독성이 야기되었고, 우선 생쥐를 사용하여 검액의 효과를 검토한 바 체중변화에 있어서 체중감소억제효과를 인정할 수 있었다. 실험기간 동안 *cis-platin* 투여로 설사증상이나 먹이를 잘 섭취

취하지 않는 경향을 관찰할 수 있었는데 이는 *cis-platin*의 소화기계 부작용에 의한 것으로 생각되었다.

신장장애의 screen test라 할 수 있는 serum BUN치를 측정할 때 혈액투여군에서는 *cis-platin*에 의한 BUN 상승을 유의적으로 저하시킴을 알 수 있었다.

또한 *cis-platin*의 부작용으로 신독성 이외에도 혈액학적 부작용 등에 대한 검액의 효과를 함께 보기 위하여 흰쥐를 사용한 경우 생쥐로 실험했을 때와 유사한 체중변화 및 BUN 상승억제효과가 관찰되었다. Urea는 단백질대사의 최종 산물로서 간에서 생성되고 urine으로 배설되는데 혈청 GOT·GPT 활성을 측정할 때와는 실험적으로 *cis-platin*이 간에는 별다른 독성을 미치지 않는 것으로 나타나 혈중 BUN 상승은 urine으로의 배설억제가 요인이 될 것으로 생각된다.

신기능 검사의 지표로 BUN은 여러 factor에 의해 영향을 받으므로 screen test로만 사용되거나 serum creatinine은 여러 factor에 의해 영향을 받지 않고 신장의 사구체 여과에 의해 배설되므로 신기능의 측정에 많이 이용되고 있어²⁵⁾ serum creatinine치에 미치는 검액의 효과를 본 결과 대조군은 serum creatinine이 유의적으로 상승되어 신기능이 저하됨을 알 수 있었고 검액은 creatinine 상승억제효과가 인정되었다.

*cis-Platin*이 골수억제로 인해 WBC·RBC, 혈소판 감소를 일으키는 바 검액의 투여로 RBC, WBC에 미치는 효과를 관찰하였으며, 검액은 RBC, WBC 감소억제효과가 인정되었다.

cis-Platin 투여로 요량의 감소, 요중 urea nitrogen 및 creatinine량의 배설이 감소됨을 알 수 있었고, 혈액투여군에서는 요량 감소억제효과, 요중 urea nitrogen 및 creatinine 배설감소억제효과를 인정할 수 있었다.

이상과 같이 加味蔘苓白朮散은 Sarcoma 180 암세포에 대한 생명연장효과를 나타내며 치암제인 *cis-platin*의 치사독성 및 부작용에 대한 경감효과를 나타내므로써 암치료 향상을 기대할 수 있으리라 생각되며 앞으로, 한약이 양약의 부작용 경감 또는 면역증강적인 방향으로 유효성의 평가는 계속 연구되어야 할 것으로 생각된다.

<1991년 7월 20일 접수 : 8월 20일 수리>

文 獻

1. 波谷 清·佐藤雅彦·長谷用達也·永沼章·井村伸正 : 藥學雜誌, 107(7), 514 (1987).
2. 伊藤 均·志村圭志郎 : 漢方醫學 8(5), 14 (1984).
3. 安達 勇 : 漢方醫學 10(4), 13 (1986).
4. Aburada M., Takada S., Ito E., Nakamura M. and Hosoya E.: *J. Pharmacobio-Dyn.* 6, 1000 (1983).
5. 黒川胤臣·玉熊正悦 : 漢方醫學 10(4), 27 (1986).
6. 谷口一郎·岩里桂太郎·佐藤充弘·寺脇信二·友成 正路·安部明雄·羽田野邦和·肥田禾孜 : 漢方醫學 8, 21 (1984).
7. 田中幸房·橋本省三 : 漢方醫學 10, 32 (1986).
8. Pascoe J.M. and Robert J.J.: *Biochem. Pharmacol.* 23, 1345 (1974).
9. 柳澤宗利·町田豊平·三木 誠·谷野 誠·赤阪雄一郎·東陽一郎·近藤直彌 : 癌と化學療法 10, 1299 (1983).
10. 澤田監臣·松井義明·西浦治彦·柳生美江·早川謙一·奥平吉雅·川島 實·岩永圭一 : 日産婦誌 33, 519 (1981).
11. 陸昌洙 : 現代方藥合編, 204, 癸丑文化社, (1980).
12. 지형준·이상인 : 대한약전의 한약규격집, p. 87, 273, 392, 한국메디칼인덱스사 (1988).
13. 金山久範·戸上昌紀·足立典彦·深井芳和·奥本武城 : 藥學雜誌, 106, 307 (1986).
14. 李廷玉·金亨洙·崔應七·金炳珪 : 生藥學會誌 17, 23 (1986).
15. 池川哲郎·樫地眞理·眞鍋孝彦·矢野間俊介·入野田一彦·水沼 寛·池川信夫 : 藥學雜誌 106, 578 (1986).
16. 丁世榮 : 경희약대논문집 16, 189 (1988).
17. Naganuma A., Satoh M., Yokoyama M. and Imura N.: *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology* 42, 127 (1983).
18. Sugihara K. and Gemba M.: *J. Pharmacol.* 40, 353 (1986).
19. Sugiyama S., Hayakawa M., Kato T., Hanaki Y., Shimizu K. and Ozawa T.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 159, 1121 (1989).
20. 라동진·권현영·노명희·송재웅·윤오섭 : 血液學 p. 113-116, p157, 壽文社, (1981).

21. 糸川等：天然物醫藥品學, p.177, 朝倉書店(1987).
22. 장자준：대한약학회 춘계 학술대회 초록집 (1989) p.17.
23. Montine T.J. and Borch R.F.: *Cancer Research* 48, 6017 (1988).
24. Bertram G. Katzung, M.D., Ph.D.: *Basic and Clinical Pharmacology*, p.672, Appleton & Lange (1986).
25. 大韓臨床藥學會編：臨床藥學概論, p.217, 샤론, (1986).