

암치료에 있어서 체질과 항암효과에 관한 한의학적 연구

성현제* 신현규* 박갑주** 강봉주** 은영아** 김은혜** 정세영***

I. 서론

癌이란 組織의 自律的인 過剩成長이며 個體에 대해 意義가 없거나 이롭지 않을뿐더러 正常 組織에 대하여 破壞的인 것으로 臨床 및 病理形態學的 所見에 의하여 惡性腫瘍으로 區分된다. 일반적으로 癌이라고하는 모든 惡性腫瘍은 빠른 成長, 浸潤性成長, 體內 各 部位에의 擴散 및 轉移등과 같은 特性이 있어 生命에 危險을 招來하는데 우리 나라에서도 癌은 1988年 以來 全體死亡原因中 1위를 차지하면서 國民保健을 위협하는 가장 큰 要因이 되었다.

그간 現代醫學은 癌의 發病原因에 관하여 stress說을 비롯하여 吸煙·飲酒·有害食品等 食餌의 要因이나 호르몬제 등의 藥物過用·放射線照射·其他情緒나 生活習慣등 여러 環境의 要因 및 遺傳體質的등을 提示하고 있으나 確實한 結論을 내리지 못하고 있는 실정이다.

한편, 癌이 難治病으로 擡頭된 以來 多樣한 治療法이 開發되어 癌治療에 相當한 發展이 있었다. 癌의 治療法은 대체로 局所破壞療法·手術療法·放射線療法·化學療法 및 免疫療法등이 活用되는데 그 중 使用 頻度가 높은 化學療法과 放射線療법은 正常細胞까지 毒性을 나타내어 腫瘍細胞를 殺滅하는 同時에 消化障礙·肝臟障礙·脫毛·血液學的 變化·免疫機能低下·骨髓造血障礙·生殖器 障礙·遺傳因子障礙·皮膚變化 및 肺纖維症등의 副作用을 招來하는 境遇가 많아 최근 副作用이 비교적 적은 單味韓藥이나 韓方處方을 대상으로 抗腫瘍效果를 極大化하려는 研究가 進行되고 있다.

癌에 대한 研究動向으로 西洋醫學에서는 直接的인 細胞毒性·自然殺害(apoptosis)·細胞老化(cell senescence)·細胞分化(cell differentiation) 및 免疫調節(immune modulation)등의 研究를 통해 抗癌劑를 개발하고 있으며, 韓醫學에서도 抗癌效果가 認定되는 韓方處方 自體를 이용하여 抗癌效果 檢證·癌轉移 豫防·抗癌劑 副作用防止·抗癌藥物間的 相乘作用·抗癌 藥針液 開發등의 實驗研究가 試圖되고 있다.

한편 從來 非傳統的 療法에 대해 嚴格하게 規制하고 특히 國立癌센터 美國癌協會(ACS)·食品醫藥局(FDA)에서 이러한 부분에 대해서 매우 敏感한 反應을 보였던 醫療先進國 美國의 癌患者들중 적지 않은 수가 代替療法을 받은 經驗이 있고 이 방면의 전문인들과 함께 癌統制協會를 組織하여 醫療選擇權에 대한 主張을 펼치고 있다. 이로 인하여 최근 美國은 保健省에 代替療法室을 두어 이에 대한 研究프로젝트를 實施하고 있으며, 獨逸·日本·中國·멕시코등지에는 臨床을 中心으로 活潑한 研究와 臨床의 시도가 되고 있다.

우리 나라에는 우리 現實에 맞으며 國際競爭力이 있는 韓醫學의 接近이 代替醫學中 가장 바

* 한국한의학연구원 연구기획실

** 한국한의학연구원 기초연구부

*** 경희대학교 약학대학

람직한 方向이라 볼 수 있으며, 韓國의 癌症者들 중 상당수가 洋方治療의 傳統療法에 依存하면서 이러한 療法을 使用하고 있으나 이점에 대해 醫師들의 시각은 冷淡하고 患者들과 對話가 열려 있지 않다. 그 중에서도 특기할만한 事項은 우리 나라의 암정복 추진 기획단에 韓醫學에 從事하는 學者나 韓醫師는 한사람도 參與하지 못하고 있는 實情이라는 것이다. 癌特效藥이 있다고 廣告를 하거나 病院 등에서 호객행위를 하여 癌症者들과 家族들에게 二重·三重으로 苦痛을 주고 있는 경우가 적지 않은 實情이며 이런 實情에서 우리 政府도 癌治療에 있어서 뚜렷한 政策的 立場을 提示하지 못하고 있는 實情이다.

이에 본 연구팀은 政府의 癌征服 政策에 도움을 주고자 함과 동시에 韓國 韓醫學의 優秀性을 立證하는 一環으로 臨床 部分에 관한 研究로 1997年度 現在 國內에 있는 韓方醫療機關을 대상으로 說問調査를 實施하여 現在 우리 나라 內에서 韓醫學으로 癌症者를 治療管理하고 있는 實態와 傾向을 把握하고자 하였고, 實驗室 內에서의 研究로 基礎的인 抗癌實驗을 實施한 結果를 報告하는 바이다.

II. 한방의료기관의 암환자 진료실태 현황

1997년 6월부터 1997년 10월까지 전국의 한의원 및 한방병원 등 한방의료기관에서 임상에 임하고 있는 전국의 모든 한의사를 대상으로 실시한 설문결과를 분석하면 다음과 같다.

1. 한방의료기관에 내원하는 암환자는 한의원의 75%, 한방병원의 53%, 한의과대학 부속한방병원의 31%가 96년도 1년간 1~5명의 암환자를 진료하였다.

2. 암의 진단방법에 있어서는 80% 이상이 양방병원에서 진단 받은 것으로 판명되었으며 순수 한의학적 진단방법으로는 망문문질의 사진에 의한 방법이 가장 많이 사용되었으며 한의원에 비해 한방병원이 맥진기 등의 기기를 이용한 진단방법을 더 많이 활용하였다.

3. 암환자의 한의학적 치료방법은 한약의 투여가 한의원(40%)·한방병원(40%)·대학부속한방병원(100%)이 주류였다.

4. 암과 체질과의 관계에서 서로 연관성이 있다고 보는 견해가 71%였다. 체질에 대한 객관적·과학적 기준이 설정될 경우 한의학적 연구가 더욱 필요할 것으로 생각되어진다.

5. 암 치료에 있어 응답자의 80%가 증세 호전 경험을 가지고 있다고 했으며, 구체적 설문 98%가 증상이 호전되었다고 응답하여 한의학적 치료의 우수성이 입증되었다.

6. 암 환자의 한·양방 종합진료에 대한 항목에서 한의원(75%)·한방병원(89%)·대학부속한방병원(100%)이 응답하여 암 질환에 대한 한·양방병행치료를 선호했다.

7. 암 환자에 대한 임상결과 발표에 대한 설문 3%만이 학계에 보고했다고 하여, 한의학계에서는 이에 대한 활성화 방안이 나와야 한다.

8. 한방의료기관의 진료부에 암질환에 대한 표기방법을 질문한 결과, 한의원(51%)·한방병원(75%)·대학부속한방병원(51%)이 한의학적용어와 서양의학적 용어를 겸용으로 표기한다고 하였다.

9. 암환자에 대한 진료현황을 파악하기 위한 진료부 열람요청에 한의원(81%)·한방병원(58%)·

대학부속한방병원(70.6%)이 허락하였다.

Ⅲ. 실험을 통한 항암 연구

1. 연구배경

암의 발생인자는 내적인자로서 유전적 요인·인종과 지리학적 요인·연령·면역학적 인자등이 있고, 외적인자로서 화학적 발암인자·물리적 발암인자·바이러스성 발암인자등이 밝혀졌다.¹⁾ 또한 인류 질병사망의 원인 중 1위를 차지하는 암은 최선의 치료를 하더라도 50% 이상의 환자는 결국 사망하기 때문에 세계적으로 암의 생물학적인 이해 및 그 치료방법에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

국내에서는 소화기계 암의 발병률이 높은데, 특히 위암은 전체 암 중에서 남자의 경우 약 30%로 1위를 차지하고, 여자의 경우 자궁경부암에 이어 17.5%로 2위를 기록하고 있다. 위암의 발생 빈도는 위암종(gastric carcinoma)이 약 95%를 차지하고, 위임파종(gastric lymphoma)이 약 4%를 차지하고, 위육종(gastric sarcoma)이 약 1%를 차지하며, 위유암종(gastric carcinoid)이 극소수를 차지한다.²⁾ 위암 및 대장암의 일차적인 근치요법은 외과적 절제술이나 위암 환자의 약 1/3정도에서만 근치적 절제술이 가능하고, 또한 이들의 50~80%가 5년 이내 국소적 재발 혹은 원격 장기전이로 사망하므로 근치적 수술후 5년 생존율은 15~28%에 불과하며 평균 생존기간이 18개월 정도이다.³⁾ 위암이 악성으로 진행되었거나, 다른 장기로 전이 되었을 때는 외과적 절제술이나 방사선 치료를 통하여 치료하기란 매우 어려운 일이며 암환자의 생존기간 또한 아주 짧은 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 이때 암세포 증식을 억제하기 위해 대두되고 있는 방법이 항암 화학요법이다. 위암은 소화기계암 중 화학요법에 가장 잘 반응하는 것으로 알려져 있다. 진행성 위암에 효과적으로 사용되어지고 있는 것으로 5-fluorouracil·mitomycin·BCNU·CCNU·doxorubicine등과 같은 약물들이 있다.⁵⁾ 이러한 단일 제제에 대하여 20% 내외의 관해율을 보였고 완전 관해는 극히 드물며 또한 관해 지속기간도 4~9개월 정도로 짧아 유의한 생명연장을 기대하기 힘들다.⁶⁾ 이 약제들을 병용하는 복합화학요법이 단일제제 요법보다 관해율 및 생존기간의 연장에 있어 더 우수하다는 것이 알려진 후,⁷⁾ 이들 약제를 2제 혹은 3제 병용하는 복합화학 요법이 연구되어 왔으나 관해율은 20~55% 정도이고,^{8,9)} 완전 관해율은 10% 정도이다.¹⁰⁾ 현재 흔히 사용되고있는 항암화학요법 처방의 대부분은 여러 개의 항암제를 동시에 또는 정해진 시간 간격을 두고 같이 투여하는 병용요법(combination chemotherapy)이다.¹¹⁾ 이러한 병용요법은 그 독성과 약제 내성은 물론 작용기전도 서로 다른 다양한 항암제를 필요에 따라 적절히 사용 가능해야만 하는 어려움이 있다. 이러한 측면에서 볼 때 현재 사용되고 있는 항암제들의 작용기전 면에서의 다양성은 만족스럽지 못한 상태이다. 또한 현재 사용되고 있는 60여종의 항암제는 증식속도가 빠른 혈액암 세포의 경우 상당한 치료 효과를 보이는 반면 증식속도가 느린 고형암세포에 대해서는 확실한 효과를 보이지 못하는 한계를 가지며, 암세포 외에 분열이 빠른 골수세포등도 파괴시키는 등의 부작용을 수반한다.¹²⁾ 따라서 기존에 사용되고 있는 항암요법제들은 그 선택독성(selective toxicity) 이나 조직특이성(tissue specificity) 등의

측면에서 아직 만족스럽지 못하여 이들보다 독성이 적고 선택성·조직 특이성등이 우수하며 작용기전 면에서 획기적인 새로운 개념의 약재 개발이 요구되고 있다.

2. 연구목적

일반적인 약재개발의 방법으로는 화학적 합성이나 천연물 추출물의 검색에 의해 생물활성 선도물질(lead compound)을 발견하고 이에 대한 다양한 유도체의 개발로 가장 우수한 성분을 임상 실험을 거쳐 상품화하는 방법이 채택되는데, 특히 천연물의 경우 기존 의약제들과는 전혀 다른 새롭고 우수한 물질을 찾아낼 가능성이 많아 이러한 개발연구에 가장 적합한 대상이다.¹³⁾ 더구나 우리 나라의 경우 수 천년에 걸쳐 축적되어온 경험에 바탕을 둔 전통의약(한의학)이 상당한 수준에 올라 있어 이러한 한의학 중에서 새로운 항암제의 후보성분을 찾는 것은 국민 보건은 물론 국내 제약산업의 활성화를 위해서도 매우 중대한 과업이 아닐 수 없다. 전통 동양의 학 정보를 바탕으로 천연물로부터 개발되어 현재 임상에서 사용되고 있는 항암제로는 catharanthus alkaloid 및 그 유도체인 vinblastine·vincristine·vindesine 등과 podophyllotoxin 유도체인 etoposide·teniposide가 있으며 임상시험중인 것으로는 ellipticine·homoharringtonine·taxol등을 들 수 있다.¹⁴⁾

분자 생물학·면역학 및 생화학 기술의 향상으로 암세포에만 특이하게 존재하는 질병유발 물질을 선택적으로 파괴하는 세포에 관한 연구들도 많이 진행되었고,¹⁵⁻¹⁶⁾ 최첨단의 분석기기 및 자동화 기술의 개발로 다양한 종류의 후보물질을 동시에 처리할 수 있는 대량검색 능력을 갖추게 됨에 따라 천연물질로부터 항암제의 분리·추출 및 분석이 용이하다. 또한, 미국·일본등 과학 선진국의 대체의학에 대한 관심이 고조됨에 따라 화학 합성제나 양약에 비해 상대적으로 부작용이 적고 약리작용에 있어서 안정성이 보장되며 인체의 면역증강과 보신효과를 동시에 지닌 새로운 항암제의 개발문제가 제기되어 세계적으로 활발히 연구가 진행중에 있다. 우리나라에서도 천연물로부터 항암제를 개발하려는 노력이 지속되어 왔는데 장일무 등이 AC glioma cell system (9ASK)에서 생약의 항암작용을 검색¹⁷⁾ 및 P388 cell을 이용하여 생존 증감을 지표로 하는 in vivo 실험을 실시 하였고, 안병준 등이 L1210 세포 독성 시험을 실행하였다.¹⁸⁾ 이러한 실험 모델은 백혈병 이외의 다른 암세포에 특이적으로 작용하는 항암제를 알아내지 못하는 단점을 지닌다.¹⁹⁾ 그러므로 최근에는 고형암에서도 사용될 수 있는 항암제를 개발하고자 하는 연구에 관심이 모아지고 있으며, 고형암에 대해 효과적 약물을 찾아내기가 용이한 방법으로는 시간적·경제적 어려움으로 인해 in vivo 실험법 보다 in vitro 검색이 주로 사용된다. 또한 이러한 in vitro 검색법은 여러 종류의 human tumor에 대해 비교적 저렴하게 빠른 검색이 가능하며, 천연물로부터 활성물질의 검색에 있어서 매우 유리한 장점을 지닌다.²⁰⁻²¹⁾ in vitro 검색법에는 여러 종류가 있는데, 먼저 세포수 측정에 널리 사용되고 있는 MTT assay는 신속하고 재현성 있는 결과를 얻을 수 있으나, pH 변화에 매우 민감하고 반응 종말점이 분명치 않으며 또한 cell line 의 종류와 culture age에도 영향을 받는다는 것이 단점으로 대두되어 왔다. 최근에 이러한 단점을 보완하며 보편적으로 사용할 수 있는 SRB assay법이 개발되었다. 국내의

한의학계에서는 일찍이 고려 때부터 국산약초에 대한 연구 학문인 본초학이 발달하였고 조선 시대에는 『의방유취』, 『동의보감』같은 체계적인 저술서가 편찬되어 이를 기초로 한 전래처방 및 한의사 각자가 가지고있는 특수처방에 의해 많은 난치성 질병들을 치료하고 있다. 따라서 본 연구에서는 복합처방과 복합처방을 이루는 각각의 단미체들을 in vitro 실험 조건하에서 SRB 검색법을 이용하여 위암세포 독성 시험 방법을 통한 위암 치료제 개발 연구를 진행하게 되었다.

이러한 천연물로부터 유래되는 신규 항암제의 개발은 기존의 항암제들이 지니는 부작용을 줄이는 항암요법에 새로운 전기를 마련할 수 있으며 그에 따라 암질환에 의한 유병율이나 사망률의 감소, 국민 보건 향상 및 의약품 수출에 따른 경제적 이익 등에 크게 기여할 수 있을 것이다.

3. 연구방법

(1) 실험재료

한약처방은 『동의처방대전』, 『동의보감』, 『동의처방학』, 『방약합편』, 『방제학』, 『동의수세보원』 등을 기초로 하고, 처방을 구성하는 한약재는 1998년 2월 경동시장에서 구입하여 사용하였으며, 실험재료로 사용된 검색 처방은 구선탈명단·대황탕·부자산·사자조중탕·삼일승기탕·안위탕·순기화중탕·신기산·안중조기환·정생단·굴피죽여탕·만병원·천금소벽환·내소옥설탕·동원타리산·사간탕·소적탕·지백탕·방풍통성산·십전대보탕(I·II)·보중익기탕(I·II)·타리소독음(I·II)·육군자탕·회춘단·처방(A·B·C·D)·삼소음등으로 하였다. (참조: 「암치료에 있어서 체질과 항암효과에 관한 한의학적 연구」, 한국한의학연구원, 1997: 93-109.)

1) 한약처방 시료의 조제

각각의 처방은 methanol과 열수를 이용하여 추출한 것인데 methanol로 추출할 경우에는 한약처방시료 80g에 각각 500ml의 100% methanol을 넣은 후 60℃ 수조에서 18시간 침적하여 추출하고, 각 시료에서 추출된 methanol용액은 8,000g에서 15분간 원심분리한 후 여과하여 evaporator로 농축하고 freezing dryer로 동결건조하였다. 이것을 0.5% DMSO에 녹이고 filter(0.45 μ m)로 여과하여 검액으로 사용한다. 열수추출한 경우에는 시료 80g에 증류수 1200ml을 넣어 2시간 30분 동안 끓인 후, 가제를 이용하여 1차 여과하고 8000g에서 15분간 원심분리한 후 2차 여과하여 evaporator로 농축시킨 후 freezing dryer를 사용하여 동결건조시켰다. 동결건조시킨 한약탕제를 powder상태로 만들어 0.5% DMSO에 50mg/ml 농도로 녹인 후, filter(0.45 μ m)로 여과하여 검액으로 사용하였다.

2) 세포주 및 세포 배양

본 실험에서 사용한 위암 세포주인 AGS(Human gastric carcinoma, ATCC HTB 103)는 한국 세포주 은행(KCLB)으로부터 분양받아 사용하였다. 세포의 증식을 위해서는 조직배양용 플라스크(25cm²)에 0.2% sodium bicarbonate, 5% fetal bovine serum과 gentamicin (50mg/ml)을 첨가한 RPMI medium 1640을 넣어 37℃, 5% CO₂ 항온기에서 세포단층(monolayer)이 될 때까지

배양한다. 세포를 계대배양하기 위해서는 조직배양용 플라스크(75cm²)에 배양한 세포를 phosphate-buffered saline(PBS, pH7.4)으로 세척한 다음 최종 농도가 0.05% 되게 trypsin-EDTA용액을 넣어 세포를 플라스크 바닥으로부터 분리시켜 조직배양용 플라스크(75 cm²)에 5% RPMI 1640을 1:4로 첨가하여 37°C, 5% CO₂ 항온기에 배양한다.

(2) SRB 검색법 (Sulforhodamine B Protein Assay)

SRB검색법은 생존 세포의 단백질을 sulforhodamine B dye로 염색하여 흡광도를 측정함으로써 생존세포수를 추산하는 방법이다. 대량검색에 유리하며 실험조작은 Alley등과 Skehan등의 방법을 약간 변형하여 사용한다.

1) 단일 세포 부유액 (single cell suspension)의 준비

사람의 위암 세포(AGS)를 3분간 0.05% trypsin-EDTA용액을 처리하여 세포를 플라스크 바닥으로부터 떼어낸 후 배양용 배지용액(culture media, RPMI 1640에 5% FBS첨가)을 가해 희석시키고 멸균 피펫을 통한 반복흡입으로 단일세포 부유액을 얻는다. 이 부유액을 100g, 5분 정도로 원심분리하여 세포를 침전시킨 후 적당한 양의 배지용액에 다시 부유시킨다. 이 부유액을 PBS(phosphate buffered saline, pH 7.4)로 10배 희석하여 혈구계산판으로 세포밀도(세포수/ml)를 측정한다.

2) 예비실험 (적정 접종세포수의 결정)

본 실험에 앞서 각 well에 첨가할 위암 세포(AGS)의 적정 접종 세포수(optimal seeding density)를 결정한다. 이 세포수는 약물처리하지 않은 대조군에서 세포접종 당시와 4일 후 실험 종료시에도 세포가 활발히 증식하면서 OD가 충분히 높은 값을 나타낼 수 있는 최적의 접종(seeding) 세포수로 대개 세포수/well로 나타낸다. 이 세포수를 결정하기 위해 한 well당 1~100×10³개의 범위에서 몇 가지 세포밀도로 96well plate에 접종하고 항암제나 검체 대신 PBS 만을 가해주어 4일간 배양한 후 SRB검색법의 과정을 시행한다. 실험종료시 흡광도(OD)를 측정하여 가장 적당한 세포밀도를 결정한 후 이후의 실험에 이용한다.

3) 세포 접종, 검체투여 및 배양

예비실험에서 결정된 적정수의 세포가 포함된 100 μ l의 배지를 96well plate의 각 well에 첨가하며 한 칼럼에는 세포 부유액 대신 배지만을 가해 흡광도 측정시 blank로 사용한다. Plate를 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 24시간 배양한 다음 항암검색의 대상이 되는 한약탕제 용액을 PBS로 계열 희석하여 원하는 농도의 5배 용액으로 만들며 각 well에 첨가되어진 약물은 25 μ l로 최종농도는 2000·1000·500·250·125·63·32·16 μ g/ml이다. 그리고 Plate의 마지막 칼럼에는 검체 대신 PBS 만을 25 μ l 첨가하여 100% 생존군으로 삼는다. 검체 투여가 끝난 plate를 37°C, 5% CO₂ 존재하에서 48시간 더 배양한다.

4) 생존 세포의 고정

배양이 종료된 후 위암세포(AGS)에 50 μ l의 차가운 50% trichloroacetic acid(TCA)용액을 천천히 가해준다. TCA가 바닥에 가라앉도록 잠시 기다린 후 조심스럽게 냉장고로 옮겨 1시간 동안 충분히 고정시킨다. 고정이 끝난 후에는 증류수로 5회 이상 세척하여 잘 건조시킨다.

5) SRB 염색 및 흡광도 측정

잘 건조된 plate에 1% acetic acid 에 녹인 0.1% SRB (Sulforhodamine B, Sigma S-9012) 용액 100 μ l를 가한 후 상온에서 30분 이상 두어 충분히 염색시킨 다음 1% acetic acid로 5회 세척하여 공기중에서 건조시킨다. 완전히 건조된 후 100 μ l 의 10mM unbuffered Tris(pH 10.5) 용액을 각 well에 가해 세포 단백질에 부착된 SRB dye를 잘 녹여내어 균일하게 만든 다음 96well plate용 광도계 (ELISA reader)로 564nm 파장에서 OD를 측정한다.

6) 결과 분석

이 실험에서 최종적으로 얻어지는 OD₅₆₄ 값은 TCA 고정후 각 well에 남아있는 총 단백질의 양을 나타낸다. 따라서 이는 그 well에 남아 있는 생존 세포들의 수와 비례한다. 그러므로 시험군에서의 평균 OD₅₆₄값을 구해 대조군(약물 비처리, 100% 생존군)의 평균 OD₅₆₄값에 대한 백분율 값을 산출한다. 이 백분율은 대조군과 비교한 시험군의 세포 생존율에 해당하는 값이다. 50% 억제농도(IC₅₀)는 이 생존율이 50%가 되도록 하는 약물의 농도로 정의된다. 이 값을 항암 효과의 지표로 삼는다.

4.연구결과

(1) 위암세포(AGS)의 SRB 검사법을 위한 적정 접종세포수의 결정:

단일 세포 부유액을 배지로 2배씩 희석하여 접종 세포수가 10개의 칼럼에 걸쳐 1~100 \times 10³ /well 이 되도록 96well plate 에 접종하고 항암제나 검체 대신 PBS 만을 가해주어 4일간 배양 하였다. 4일후 실험 종료시 OD₅₆₄ 값이 0.8~1.8이 되면서 활발히 증식하는 각 세포주의 적정 세포수는 well 당 5 \times 10³ 개였다.

(2) 한약처방(복방)의 위암세포에 대한 50% 성장 억제 농도 측정:

암세포에 대한 한약처방 추출물 각각의 IC₅₀ 값은 Table I 과 같았고, 각 한약처방을 통하여 위암세포의 IC₅₀ 값을비교했을 때 IC₅₀값이 230 μ g/ml 이상으로 나타난 추출물에 대해서는 세포 독성이 없는 것으로 간주하였다.³²⁾ 검색결과 IC₅₀값이 230 μ g/ml이하로 위암세포에 대하여 세포 독성 효과를 나타낸 한약 처방 추출물은 열수추출물의 경우 대황탕·처방B·삼소음등 3종, methanol 추출물의 경우 구선탈명단·대황탕·처방A·처방B·처방C·삼소음등 6종으로 총 9종에서 위암세포에 독성을 나타내었다(Table I).

강기화위(降氣和胃) 효능이 있는 것으로 알려진 구선탈명단은 methanol 추출물의 경우 IC₅₀ 값이 206 μ g/ml이었고 열수 추출물의 경우는 위암세포에서 세포독성효과가 없었다. 화위강역(和胃降逆) 효능이 있는 것으로 알려진 대황탕은 열수와 methanol 추출물의 IC₅₀값은 각각 152 μ g/ml·133 μ g/ml였다. 또한 만성위염(慢性 胃炎) 증세에 효능이 있는 것으로 알려진 단미제들(유백피·유근피·인진)을 복합으로 처방하여 위암세포 독성효과를 측정하였는데, 그 결과 처방A·처방B의 methanol 추출물의 IC₅₀값이 각각 159 μ g/ml·199 μ g/ml이었고, 열수 추출물의 경우는 처방A는 세포독성 효과를 나타내지 않았고, 처방B의 열수추출물의 IC₅₀값은 145 μ g/ml이었다. 또한 처방C의 열수추출물은 위암세포독성이 없었고 methanol 추출물의 IC₅₀값은 113 μ g/ml 이었다

(Table I). 강한 염증완화 효과를 보이는 것으로 알려진 처방인 삼소음을 시험한 결과, 현재 임상에서 사용되고 있고 본 실험에서 대조군으로 쓰인 항암 화학요법제인 5-Fluorouracil(IC₅₀: 3.4 μ g/ml) 및 Cisplatin(IC₅₀: 2.8 μ g/ml)의 세포독성에 거의 근접하는 위암세포 독성효과를 나타내었다. 삼소음의 열수추출물 IC₅₀값은 19 μ g/ml였고, methanol 추출물의 경우는 15 μ g/ml이었다.

본 연구에서 위암처방으로 사용했던 34가지 처방중 열수추출물·methanol 추출물을 막론하고 세포독성 효과를 나타낸 것은 9종으로 상당히 많은 시료에서 암세포 억제효과를 볼 수 있었다. 이는 한의학 문헌의 치료처방이 상당히 과학성을 가지고 있고 현대의학의 생약재를 이용한 암 예방 및 치료제 개발과도 포커스가 맞는다는 것을 입증하는 것이다. 또한 현재 위암 치료에서 항암 화학요법제로 주로 사용하고 있는 5-Fluorouracil과 Cisplatin을 양성대조군으로 시험해 본 결과 IC₅₀값은 각각 3.4 μ g/ml·2.8 μ g/ml으로서 본 연구에서 실험한 한약처방들중 삼소음 처방은 양성대조군의 IC₅₀값과 근접하는 위암세포독성 효과를 보임을 알 수 있었다.

위의 결과, 위암세포에 비교적 강한 독성을 보였던 처방추출물들을 서로 길항·항진작용을 하는 단미제들의 세포독성을 비교 분석하였고 이들 처방들을 구성하는 단미제들을 in vitro 세포 독성 검색법을 통하여 위암세포 독성을 평가 하였다.

(3) 단방약의 위암세포에 대한 50% 성장 억제 농도 측정:

암세포에 대한 단방약 추출물 각각의 IC₅₀ 값은 Table II와 같았고, 각 단방약 처방을 통하여 위암세포의 IC₅₀ 값을 비교했을 때 IC₅₀값이 100 μ g/ml 이상으로 나타난 추출물에 대해서는 세포독성이 없거나 미약한 것으로 간주하였다.³³⁾ 검색결과 IC₅₀값이 100 μ g/ml이하로 위암세포에 대하여 비교적 강한 세포독성 효과를 나타낸 한약 처방 추출물은 열수추출물의 경우 대황·주제한 대황·마황·소목·연교·황금·황련등 7종, methanol 추출물의 경우 당귀·대황·백작약·생지황·소목·정력자·황련등 7종으로 총14종에서 위암세포에 독성을 나타내었다(Table II).

대황은 열리(熱痢)나 농혈리(膿血痢)로 인한 복통에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 대황을 직접 사용한 것과 술로 법제하여 사용한 것의 암세포 독성을 비교하였을 때, 법제하지 않은 것의 열수추출물의 경우 위암세포 세포 독성치를 IC₅₀값으로 환산하였을 때, 그 값은 36.2 μ g/ml이었고 methanol 추출물의 경우는 66.6 μ g/ml이었다. 술로 법제하여 사용한 대황은 열수로 추출한 경우에만 위암세포 독성을 나타내었고 그 값은 36.5 μ g/ml이었다. 변비·복통에 있어서 효과가 있는 당귀는 몸체 부위만을 사용하였을 때, 위암세포에 강한 세포독성을 나타내었다. 당귀의 열수추출물과 methanol 추출물의 위암세포 독성을 비교했을 때 methanol 추출물의 경우에만 세포독성을 나타내었고 IC₅₀값은 49 μ g/ml이었다. 해수·천식·부중에 적응증을 나타내는 마황의 경우 열수추출물의 경우에만 위암세포독성을 나타내었고, IC₅₀값은 56.4 μ g/ml이었다. 복통과 팍이 많이날 때 효능이 있는 백작약의 경우 methanol 추출물의 경우에만 위암세포독성을 보였고, IC₅₀값은 41.6 μ g/ml이었다. 열병·토혈·육혈·하혈·소갈증에 효능이 있는 생지황은 methanol 추출물의 경우 IC₅₀값은 47.9 μ g/ml이었다. 열병과 응중에 효능이 있는 연교는 열수추출물의 경우만 위암세포독성을 나타내었고, IC₅₀값은 46.6 μ g/ml이었다. 부종·열병·응중에 효과가 있는 정력자는 methanol 추출물의 경우에만 세포 독성을 보였고, IC₅₀값은 12.5 μ g/ml이었다. 열로 인한

설사와 복통·구토증에 효능이 있는 황련은 열수와 methnol 추출물에 있어 모두 위암세포 독성을 나타내었고, IC₅₀값은 각각 70.4·37.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다. 열병·설사·옹저에 효능이 있는 것으로 알려진 황금의 경우는 법제하여 사용한 열수추출물의 경우에만 위암세포 독성을 나타내었고 IC₅₀값은 70.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다.

본 실험에서 사용했던 위암처방을 구성하는 112가지 단미제들을 SRB protein assay를 이용하여 위암세포 독성효과를 검색한 결과, 14종류의 단미제 추출물에서 IC₅₀값이 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이하인 세포독성 효과를 나타내었다. 이들은 추후에 분획실험을 통하여 항암후보물질의 존재여부를 확인할 필요가 있겠다.

(4) 대황탕의 위암세포에 대한 50% 성장억제 농도의 측정:

대황탕에 대한 분석 실험 결과는 Table III. 와 같다. 대황과 진미의 위암 세포 독성효과는 IC₅₀값이 141.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었고, 대황과 총두의 IC₅₀값은 157.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다. 그리고 총두와 진미의 IC₅₀값은 230 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이상으로 나타났다. 이 결과 대황탕의 구성성분 중 대황은 위암세포에 대한 높은 세포독성을 가짐을 알 수 있었다.

(5) 새로운 조합의 처방에 대한 위암세포에 대한 50% 성장 억제 농도의 측정:

본 연구에서 사용했던 전통 위암처방을 구성하는 단미제들의 위암세포에 대한 세포독성 실험에서 비교적 강한 세포독성효과를 보였던, 단미제들을 이용하여 새로운 조합의 처방을 구성하였고, 이들을 세포독성실험을 한 결과 Table IV와 같았다. 법제한 대황과 마황·연교·법제한 황금·황련·소목으로 이루어진 처방의 IC₅₀값은 103 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었고, 위의 처방에 대추를 첨가한 처방2의 IC₅₀값은 98.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다. 그리고 처방3의 IC₅₀값은 42.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다. 또한 처방4의 IC₅₀값은 45.4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었고, 처방5의 IC₅₀값은 61.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다. 그리고 처방6·7·8·9·10의 IC₅₀값은 각각 58·112.3·112.2·75.5·97.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이었다.

Table I. IC₅₀ values of Korean traditional prescriptions and control drugs for human gastric cancer cell determined by SRB assay.

Number of Prescription	IC ₅₀ (μg/ml)	
	Water extract	Methanol extract
구선탈명단	>230	206 ± 8
대황탕	152 ± 6	133 ± 3
부자산	>230	>230
사자조중탕	>230	>230
삼일승기탕	>230	>230
순기화중탕	>230	>230
신기산	>230	>230
안위탕	>230	>230
안중조기환	>230	>230
정생단	>230	>230
굴피죽여탕	>230	>230
만병원	>230	>230
천금소벽환	>230	>230
내소옥설탕	>230	>230
동원탁리산	>230	>230
사간탕	>230	>230
지백탕	>230	>230
방풍통성산	>230	>230
소적탕	>230	>230
십전대보탕 I	>230	>230
십전대보탕 II	>230	>230
보중익기탕 I	>230	>230
보중익기탕 II	>230	>230
탁리소독음 I	>230	>230
탁리소독음 II	>230	>230
육군자탕	>230	>230
회춘단	>230	>230
처방A	>230	159 ± 5
처방B	145 ± 9	199 ± 7
처방C	>230	113 ± 2
처방D	>230	>230
삼소음	19 ± 1.5	15 ± 0.2
5-Fluorouracil		3.4 ± 0.05
Cisplatin		2.8 ± 0.1

Note. IC₅₀: 50% inhibition of cell growth, IC₅₀ values were calculated from PCS program. means ± standard deviation of triplicate experiments.

Table II. IC₅₀ values of Korean medicinal plants and control drugs for human gastric cancer cell determined by SRB assay

Number of plants	IC ₅₀ (μg/ml)	
	Water extract	Methanol extract
감초	>100	>100
감초(구)	>100	>100
건강	>100	>100
과루근	>100	>100
과루인	>100	>100
곽향	>100	>100
굴피	>100	>100
굴피(염수초)	>100	>100
금은화	>100	>100
길경	>100	>100
나복자	>100	>100
나복자(초)	>100	>100
남성	>100	>100
남성(강제)	>100	>100
녹두	>100	>100
당귀	>100	>100
당귀(신)	>100	49±0.9
당귀(주세)	>100	>100
대추	>100	>100
대황	36.2±4.2	66.6±5.9
대황(주제)	36.5±2.1	>100
도인	>100	>100
두시(연)	>100	>100
마황	56.4±10.3	>100
맥문동	>100	>100
맥아	>100	>100
맥아(초)	>100	>100
목통	>100	>100
목향	>100	>100
물약	>100	>100
박초	>100	>100
반하	>100	>100
반하(제)	>100	>100
반하(제,유초)	>100	>100
방풍	>100	>100
백개자	>100	>100
백개자(초)	>100	>100
백두구	>100	>100
백두구(초)	>100	>100
백복령	>100	>100
백복신	>100	>100
백작약	>100	41.6±3.5

백지	>100	>100
백출	>100	>100
백출(토)	>100	>100
봉출	>100	>100
봉출(삼릉병초초)	>100	>100
부자산	>100	>100
빈랑	>100	>100
사간	>100	>100
사군자	>100	>100
산사육	>100	>100
산약	>100	>100
산약(초)	>100	>100
상백피	>100	47.9±4
생강	>100	>100
생지황	>100	>100
생지황(백작약병주초)	>100	>100
새신	10±1	9±0.3
소목	>100	>100
소엽	>100	>100
소자	>100	>100
소자(초)	>100	>100
승마	>100	>100
승마(주세)	>100	>100
시호	>100	>100
시호(주세)	>100	>100
신국	>100	>100
신국(초)	46.6±0.9	>100
연교	>100	>100
연육	>100	>100
오매	>100	>100
오약	>100	>100
위령선	>100	>100
유근피	>100	>100
유백피	>100	>100
유황	>100	>100
육계	>100	>100
육두구	>100	>100
인삼	>100	>100

성현제·신현규·박갑주·강봉주·은영아·김은혜·정세영 : 암치료에 있어서 체질과 항암효과에 관한
한의학적 연구

인진	>100	>100
자완	>100	>100
작약	>100	>100
저령	>100	>100
적복령	>100	>100
적작약	>100	>100
전호	>100	>100
정력자	>100	12.5±3.5
조각자	>100	>100
지각	>100	>100
지모	>100	>100
지실	>100	>100
진미	>100	>100
천궁	>100	>100
천문동	>100	>100
천산갑	>100	>100
천초	>100	>100
천화분	>100	>100
청죽여	>100	>100
청피	>100	>100
총두	>100	>100
치자	>100	>100
패모	>100	>100
포도	>100	>100
향부자	>100	>100
형개	>100	>100
황금	>100	>100
황금(초)	70±7.1	>100
황기	>100	>100
황련	70.4±9	37.4±8.8
황백	>100	>100
후박	>100	>100
5-Fluorouracil	3.4±0.05	
Cisplatin	2.8±0.1	

Note. IC₅₀ : 50% inhibition of cell growth, IC₅₀ values were calculated from PCS program means±standard deviation of triplicate experiments.

Table III. IC₅₀ values of constituent parts of daewhangtang for human gastric cancer cell determined by SRB assay.

Inventory	IC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
대황 + 진미	141.5 \pm 2.1
대황 + 총두	157.5 \pm 27.6
총두 + 진미	>230
5-Fluorouracil	3.4 \pm 0.05
Cisplatin	2.8 \pm 0.1

Table IV. IC₅₀ values of new prescriptions for human gastric cancer cell determined by SRB assay.

NewPrescriptions	Ratio of components	IC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
1.대황(주세)+마황+연교+황금(초)+황련+소목	1:1:1:1:1	103 \pm 4.2
2.대황(주세)+마황+연교+황금(초)+황련+소목+대추	1:1:1:1:1:1	98.9 \pm 1.6
3.대황+마황+연교+소목	1:1:1:1	42.6 \pm 8.0
4.대황+연교+황금+소목	1:1:1:1	45.4 \pm 6.2
5.대황+연교+황련+소목	1:1:1:1	61.9 \pm 7.4
6.대황+마황+황금+소목	1:1:1:1	58 \pm 12.8
7.대황+연교+황금+황련+소목+감초	2:1:1:1:0.5:0.5	112.3 \pm 16.3
8.대황+연교+황금+황련+소목	2:1:1:1:0.5	112.2 \pm 16.2
9.대황+연교+황금+황련+소목+감초	2:2:1:1:0.5:0.5	75.5 \pm 15.0
10.대황+연교+황금+황련+소목	2:2:1:1:0.5	97.9 \pm 17.6
5-Fluorouracil		3.4 \pm 0.05
Cisplatin		2.8 \pm 0.1

Note. IC₅₀: 50% inhibition of cell growth, IC₅₀ values were calculated from PCS program. means \pm standard deviation of triplicate experiments.

5. 실험을 통한 항암연구의 요약

정상세포독성·부작용 및 내성을 최소한으로 줄인 새로운 항위암제를 개발하고 한방 방제론을 과학적으로 규명하기 위하여 전통한방처방을 이용하여 항암활성을 검색한 결과는 다음과 같다.

(1) 한국 전통의학 전문서적^{22·27)}을 참고로 하여 34가지 위암처방을 선택한 후 이들을 열수와 methanol을 사용하여 각각 추출한 다음, SRB법을 이용하여 이 추출물들의 위암세포주(AGS)에 있어서 세포독성효과를 검색하였다. 그 결과 9가지 추출물에서 비교적 강한 세포독성효과가 나타났는데 열수추출물의 경우 대황탕·처방B·삼소음의 IC₅₀값은 각각 152·145·19 μ g/ml이었고, Methanol 추출물의 경우 구선탈명단·대황탕·처방A·처방B·처방D·삼소음의 IC₅₀값은 각각 206·133·159·199·113·15 μ g/ml이었다. 이들의 위암세포 독성 효과를 비교해 볼 때 그 효과정도는 다음과 같은 순이었다.

1. 열수 추출물: 삼소음 > 처방B > 대황탕
2. Methanol 추출물: 삼소음 > 처방D > 대황탕 > 처방A > 처방B > 구선탈명단

(2) 위의 34가지 전통 한방처방을 구성하는 112가지 단미제들을 열수와 methanol을 사용하여 각각 추출한 다음, SRB법을 이용하여 이 추출물들의 위암세포주(AGS)에 있어서 세포독성효과를 검색하였다. 그 결과 14가지 추출물에서 비교적 강한 세포독성효과가 나타났는데 열수추출물의 경우 대황·법제한 대황·마황·연교·소목·법제한 황금·황련의 IC₅₀값은 각각 36.2·36.5·56.4·46.6·70·70.4·10 μ g/ml이었다. 그리고 methanol 추출물의 경우 당귀·대황·백작약·생지황·소목·정력자·황련등의 IC₅₀값은 각각 49·66.6·41.6·47.9·9·12.5·37.4 μ g/ml이었다.

이들의 위암세포 독성 효과를 비교해 볼 때 그 효과정도는 다음과 같은 순이었다.

1. 열수 추출물: 소목 > 대황 > 대황(주제) > 연교 > 마황 > 황금(초) > 황련
2. Methanol 추출물: 소목 > 정력자 > 황련 > 백작약 > 생지황 > 당귀(신) > 대황

(3) 새로운 조합의 위암처방에 대한 위암세포 독성 결과의 효과 정도는 다음과 같은 순이었다.
(Table IV참조)

3 > 4 > 6 > 5 > 9 > 10 > 2 > 1 > 8 > 7

IV. 결론

암에 대한 한의학적 임상 및 실험연구의 일환으로 1997년 현재 국내에 있는 한방의료기관을 대상으로 암환자의 치료관리 실태 및 경험을 파악하고자 설문조사를 한 결과를 분석하였으며, 실험실내에서 암세포에 대한 세포독성을 기문헌에 제시된 한방처방(단방 또는 복방)과 이를 구성하고 있는 약제의 추출물을 중심으로 하여 검토한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 설문지를 통한 한의학적 암치료의 통계적 연구

전국 420개 한방의료기관의 암환자에 대한 진단, 치료방법을 설문지를 통하여 조사분석한 결

과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 암환자에 대한 임상경험

암환자 진료수에 있어서는 10명 미만이 약 60%, 10~20명 미만이 약 30%를 차지하였다.

2) 암의 진단방법

암의 진단방법에 있어서는 80% 이상이 양방병원에서 진단받은 것으로 판명되었으며, 순수한 의학적 진단방법으로는 망문문절의 사진에 의한 방법이 가장 많이 사용되었으며, 한의원에 비해 한방병원이 맥진기 등의 기기를 이용한 진단방법을 더 많이 활용하였다.

3) 치료방법

암환자의 치료방법에 있어서는 한의원이 순수한방요법(62%)를 주로 사용한 반면 한방병원에서는 한방·양방 병용치료(100%)를 적극적으로 실시하고 있는 것으로 판명되었으며, 순수한방 치료에 있어서는 한약·침·뜸·부황순으로 치료에 이용되고 있음을 확인하였다.

4) 암과 체질과의 관계

암과 체질과의 관련성에 대해서는 전체의 75%가 있다고 하였으며, 암에 걸리기 쉬운 체질로서 음체질을 지적하였다.

5) 기타

한방·양방 협진시스템이 한방병원에서 상당히 잘 갖추어져 있으며 실제 치료에 있어서의 협동관계도 잘 이루어지고 있는 것으로 판명되었다.

2. 실험을 통한 항암연구

한국 전통의학 전문서적을 참고로 하여 34가지 위암처방을 선택한 후 열수 및 메탄을 추출을 SRB법에 의해 암세포에 대한 세포독성을 검토한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 삼소음의 암세포에 대한 IC₅₀치는 열수추출물의 경우 19 μ g/ml, 메탄을 추출물의 경우 15 μ g/ml로 나타나 위암세포에 대한 직접독성이 강하다는 것을 확인하였다.

2) 단방약의 IC₅₀치에 있어서는 황련의 열수 추출물이 10 μ g/ml, 소목, 정력자의 메탄을 추출물이 각각 9 μ g/ml·12.5 μ g/ml로 위암세포에 대한 직접독성이 강하다는 것을 확인할 수 있었다.

3) 대황·연교·소목을 기본으로 하는 새로운 조합처방의 IC₅₀치가 약 40 μ g/ml로 위암세포에 대한 직접독성이 있음을 확인할 수 있었다.

위의 결과를 통하여 한방처방의 항암효과는 암세포에 대한 직접살해보다는 인체의 면역기능의 증강 또는 전체적인 생리기능의 증진을 통하여 항암효과를 나타낼 가능성을 인지할 수 있으며, 기존문헌의 한방처방구성 약제로서 가장 많이 사용되고 있는 대황·소목·정력자·황련등이 암세포 살해 효과가 크다는 사실로부터 이들 약제가 항암처방에 자주 이용되는 이유도 파악할 수 있다.

【색인어】 체질, 암치료, SRB분석

참고문헌

1. 김성·김선희·김진복. 「위암 환자중 수술 후 장기 생존자의 자연살해 세포 능력에 관한연구」. 『대한 암학회지』 1988: 20: 35-42.
2. 한치화. 「암 환자 혈청내 sialic acid 농도」. 『카톨릭대학 의학부 논문집』 1983: 36: 653-660.
3. Comis, R. L. 『Principles of cancer treatment』. New York McGraw Hill, 1982: 420.
4. Judith, R. O·Phillip, T. L·Michael, J. O·Charles, G. M·Edward, T. C·Stephen, F. et al. 「A comparative clinical assessment of combination chemotherapy in the management of advanced gastric carcinoma」. 『Cancer』 1982: 49: 1362-1366.
5. Levi, J. A·Dalley, R. S·Arony, R. S. 「Improved combination chemotherapy in advanced gastric cancer」. 『British Med. J.』 1979: 2: 1471-1473.
6. Chevalier, T. L·Smith, F. P·Harter, W.K·Schin, P. S. 「Chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced and metastatic gastric carcinoma」. 『Seminarsin Oncology』 1985: 12: 46.
7. Ota, K·Kurita, S. 「Combination therapy with mitomycin-c, 5-fluorouracil and cytosine arabinoside for advanced cancer in man」. 『Cancer Tret Rep』 1972: 56: 363.
8. Kovach, J. S·Moertel, C. G·Schutt, A. J·Hahn, R. G·Reitemeiner, R. J. 「A controlled study of combined 1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea and 5-fluorouracil-therapy for advanced gastric and pancreatic cancer」. 『Cancer』 1974: 33: 563.
9. Macdonald, J. S·Wooley, P. V·Smith, T. 「5-Fluorouracil, adriamycin, andmytomycin-C (FAM) combination chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer」. 『Cancer』 1979: 44: 42.
10. Miller, A.B·Hoogstraten, B·Straquet, M. 「Reporting results of cancer treatment」. 『Cancer』 1981: 47: 207.
11. Thierry L. C·Frederick P. S·William K. H·Phillip S. S. 「Chemotherapy and combined modality therapy for locally advanced and metastatic gastric carcinoma」. 『Seminarsin Oncology』 1985: 12: 46-53.
12. Suffness, M·Pezzuto, Z. M. 『Methods in plant Biochemistry』. London: Academic Press, 1991: 71-133.
13. 박재갑. 「항암제의 검색방법」. 『전통약물로부터 신약개발연구법』. 서울대학교 천연물과학연구원, 1994: 174-181.
14. Suh, N·Luyengi, L·Fong, H. H·Kinghorn, A. D·Pezzuto, J. M. 「Discovery of natural product chemopreventive agents utilizing HL-60 cell differentiation as a model」. 『Anticancer Research』 1995: 15: 233-239.
15. Hanna, N. 「Expression of metastatic potential of tumor cells in young nude mice is correlated with low levels of natural killer cell-mediated cytotoxicity」. 『Int. J. Cancer』 1980: 26: 675-680.

16. Karre, K.·Klein, G. O.·Kiessling, R.·Klein, G.·Roder, J. C. 'Low natural in vivo resistance to synergic leukaemias in natural killer deficient mice'. 『Nature』 1980: 284: 624-626.
17. Chang, I. M.·Kim, Y. S.·Han, B. H. 'Toxicological evaluation of medicinal plants used for herbal drugs(II)'. 『Kor. J. Pharmacog』 1982: 13: 14-19.
18. Lee, J. H.·Kang, S. K.·Ahn, B. Z. 'Antineoplastic natural products and theanalogues(XI) cytotoxic activity against L1210 cell of some raw drugs from the oriental medicine and folklore'. 『Kor. J. Pharmacog』 1986: 17: 286-291.
19. Johnson, R. K. 'Screening methods in antineoplastic drug discovery'. 『J. Natl. Cancer inst.』 1990: 82: 1082.
20. Chabner, B. A. 'In defense of cell-line screening'. 『J. Natl. Cancerinst』 1990: 82: 1083.
21. Plumb, J. A.·Milory, R.·Kaye, S. B. 'Effects of the pH dependence of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazoliumbromide-formazan absorption on chemosensitivity determined by a novel tetrazolium based assay'. 『Cancer Res.』 1989: 49: 4435.
22. 동의과학원. 『동의처방대전』. 서울: 여강출판사, 1993: 371.
23. 許浚. 『동의보감』. 서울: 남산당, 1981: 210.
24. 조선의과학학원 동의학연구소 고전연구실. 『동의처방학』. 서울: 여강출판사, 1992.
25. 황도연. 『방약합편』. 서울: 여강출판사, 1993: 231.
26. 동의학연구소. 『방제학』. 서울: 여강출판사, 1993: 228.
27. 이제마. 『동의수세보원』. 서울: 여강출판사, 1992: 74.
28. Alley, M. C.·Scudiero, D. A.·Monks, A.·Hurse, M. L.·Czerwinski, M.J.·Fine, D. L. et al. 'Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay'. 『Cancer Res.』 1988: 48: 589.
29. Skehan, P.·Storeng, R.·Scudiero, D. A.·Monks, A.·McMahon, J.·Vistica, A. D. et al. 'New colorimetric cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening'. 『J. Natl. Cancer Inst.』 1990: 82: 1107.
30. Rubinstein, L. V.·Shemaker, R. H.·Paull, K. D.·Simon, R. M.·Tosini, S.·Skehan, P. 'Comparison of in vitro anticancer-drug-screening data general with atetrazolium assay venus a protein assay against a diverse panel of human tumor cell lines'. 『J. Natl. Cancer Inst.』 1990: 82: 1113.
31. Monks, A.·Scudiero, D.·Skehan, P.·Shoemaker, R.·Paull, K.·Vistica, D. 'Feasibility of a high-flux anticancer drug screening using a diverse panel of cultured human tumor cell lines'. 『J. Natl. Cancer Inst.』 1991: 83: 757.
32. Park, J.G.·Yang, H.K.·Hay, R.J.·Gazdar. A. 'Colorectal cancer cell lines'. ed by Hay,

성현제·신현규·박갑주·강봉주·은영아·김은해·정세영 : 암치료에 있어서 체질과 항암효과에 관한
한의학적 연구

R.J., Park, J.G. and Gazdar, A. 『Atlas of human tumor cell lines』. San Diego: Academic Press, 1994: 113.

33. Satoshi, T. Takao, N. Hisao, E. Hideo, A. Kunihiro, N. Toru, O. 『Studies on cytotoxic activity of animal and plant crude drugs』. 『Natural medicines』 1996: 50: 145-157.

= ABSTRACT =

The Oriental medical study for Constitutions and Anticancer effect on Cancer therapy

Sung Hyun-Jea, OMD, PhD* Shin Hyun-Kyu, OMD* Park Kap-Joo, PhD*
Kang Bong-Joo* Eun Young-Ah, PhD* Kim Eun-Hae* Choung Se-Young,
PhD**

As one of the chemical and experimental study on cancer treatment in Korea oriental medicine, we investigated the clinical characteristics on the treatment of cancer patients in oriental medical hospital. Furthermore, we carried out the cytotoxicity test of extracts of herbal medicine. The results are as follows: About

Clinical Aspects of the Oriental Medical Cancer Treatment- (1) Clinical experience is that 420 Oriental medical hospitals were surveyed. Number of cancer patients treated by one oriental medical doctor was under 10(about 60%)or from 10 to 20(about 30%). (2) Diagnostic Procedure is that more than 80% of cancer patients were diagnosed by medical doctor of western hospital. (3) Therapeutic Method is that combination of oriental and western medical treatment was used in oriental medical hospital. (4) Relationship between cancer and constitutions is that to the relationship between cancer and constitutions, about 75% responded and most were considered to be Um. About Experimental Study- To evaluate the direct cytotoxicity of hot water and methanol extracts of 34 oriental medical prescriptions on stomach cancer cell, SRB assay was carried out. (1) The IC₅₀ value of water extract of Samsoum was 19 μ g/ml and that of methanol extract was 15 μ g/ml, so that we confirmed Samsoum has a strong direct cytotoxicity. (2) The IC₅₀ values of water extract of Coptidis Rhizoma, methanol extract of Caesalpiniae Lignum and Draba Semen were 10 μ g/ml, 9 μ g/ml and 12.5 μ g/ml respectively, so that we confirmed Coptidis Rhizoma,

* Korea Institute of Oriental Medicine

** Department of Pharmacy, Kyung-Hee University

Caesalpiniae Lignum and Draba Semen have a strong direct cytotoxicity. (3) The IC_{50} value of combinatory prescription of Rhei Rhizoma, Forsythie Fructus and Caesalpiniae Lignum was about $40\mu\text{g}/\text{ml}$.

【Key Words】 constitutions, cancer therapy, SRB assay