

消積白朮散이 免疫細胞의 動態, 大食細胞의 走化性 및 附着性에 미치는 影響

The Effects of Sojeokbaekchoolsan on the Immune Cells, the Chemotactic and Adherent Ability of Macrophages

朴太瑄 · 趙鍾寬

大田大學校 韓醫科大學

ABSTRACT

In order to investigate the effects of Sojeokbaekchoolsan on the various immune responses, the chemotactic and adherent ability of macrophages were studied in vivo and in vitro.

The results obtained were follows :

1. The administration of Sojeokbaekchoolsan enhanced significantly the Chemotactic activity of macrophages and neutrophils.
2. The administration of Sojeokbaekchoolsan enhanced significantly the adherent activity of macrophages and neutrophils.

From above findings, it is suggested that Sojeokbaekchoolsan seem to produce the increase of immune response such as the chemotactic activity and adherent activity of macrophage. According to the above results, it could be suggested that *Jukyeopseokgo-tanggagambang* extract has indirect autitumor effects by strengthening the effects of MMC on tumor cells.

I. 緒 論

韓醫學에서 癌은 黃帝內經·素問¹⁾에 처음 收錄된 積聚를 始初로 厥疝, 癥瘕, 食積, 息賁, 腸覃, 石假, 徵瘕, 息噎, 癭瘤, 緩疽, 石疽, 癥

積, 癥聚, 噎膈, 反胃, 舌菌 등²⁻⁹⁾의 多様な 病症으로 表現되어 왔으며, 이에 對한 治法은 清熱解毒, 化痰軟堅, 活血祛瘀, 行氣散結, 以毒除毒 등의 祛邪法과 健脾益氣, 健脾補腎, 益氣補血, 滋陰溫陽 등의 扶正法으로 大別^{3,8,10-23)}되는

데, 最近에는 攻補兼施 爲主의 治療法¹⁰⁾이 널리 盛行되고 있다.

西洋醫學에서 癌의 治療法으로 化學療法, 放射線療法, 免疫療法 및 外科의 手術方法 등이 使用되고 있으나 各 癌種에 對한 感受性差異, 副作用, 再發 및 合併症 等の 問題點²⁴⁾때문에 아직도 改善해야 할 問題點이 많다.

이에 最近 生體의 抵抗力을 높이거나 細胞性 免疫을 增強시킬 수 있는 免疫療法劑에 對한 많은 研究가 進行되어 既存의 不完全한 癌治療法을 補完하여 癌治療에 寄與하고 있다. 韓醫學에서 抗癌作用에 關한 臨牀的 報告로는 金²⁵⁾의 地荊生肝湯의 肝癌治療效果에 關한 研究가 있으며, 實驗的 研究로는 文²⁶⁾은 蓬朮等 數種의 韓藥材에서 抽出한 多糖類의 抗癌 및 免疫機能에 關한 實驗을, 金²⁷⁾은 四妙湯, 大柴胡湯 및 構成藥物들의 抗癌作用에 關한 報告를, Tang 等²⁸⁾은 白朮, Sasaki²⁹⁾는 甘草, Odajima³⁰⁾는 人蔘, 金³¹⁾은 荊芥 外 9種, 任³²⁾은 半夏 外 21種, 吳³³⁾는 靈芝 外 4種, 沈³⁴⁾은 枳實 外 4種 藥物의 抗癌效果를, 張³⁵⁾은 蔘茸湯이 Sarcoma-180에 미치는 影響을, 李³⁶⁾는 東風菜가, 朴³⁷⁾은 黃花敗醬과 白花敗醬의 抗癌作用을, 姜³⁸⁾은 여러 韓藥物이 癌細胞의 感受性에 미치는 影響을, 尹³⁹⁾은 消積四君子湯, 瓦松 및 鬼箭羽의 抗癌作用을 報告하였다. 그러나 이런 藥劑들의 抗癌效果에 關聯된 免疫機能의 全般에 關한 研究에 關한 論文은 거의 없었다.

人體의 免疫機能은 T淋巴球에 依한 細胞性 免疫과 B-淋巴球에 依한 體液性免疫으로 區分되며 腫瘍免疫反應에서는 體液性 免疫이 2次的 役割을 擔當하고 體液性 免疫이 主된 役割을 하는 것으로 알려져 있다⁴⁰⁾. 특히 이 細胞性 免疫은 macrophage, 好中球, 및 T淋巴球等の 細胞가 擔當하고 있는데 이러한 細胞들의 活性은 癌의 發生, 進行 및 豫候와 密接한 關係가 있다

고 報告되어 있다^{41,42)}.

따라서 病因要素만을 除去하는 一括性이 아니고, 內外的 素因들이 體內에 나타내는 病理的 機轉에 多樣한 方法으로 對處하여 人體生理를 거스르지 않고 癌을 退治시킬 수 있는 特性을 가진 韓醫學의 癌治法은 抗癌效果와 關聯된 宿主의 細胞性 免疫能增強에 그 效果가 크게 企待되고 있다⁴³⁾.

이러한 目的으로 處方된 消積白朮散⁴⁴⁾은 健脾益氣하는 蔘苓白朮散⁴⁵⁾에 消腫散結, 清熱解毒之劑인 瓦松⁴⁶⁾, 金銀花⁴⁷⁻⁴⁹⁾, 蒲公英^{47,48,50)}을 加味한 處方으로 韓醫學에서 癌治療 原則 中의 하나인 攻補兼施 爲主의 方法에 附合하는 處方으로 볼 수 있다. 이러한 消積白朮散의 抗癌效果에 關한 實驗的 研究로는 白⁴⁴⁾이 抗癌 및 cisplatin의 副作用 減少效果를 立證한 바 있으며, 趙⁵¹⁾는 抗癌作用과 關聯된 免疫 消積白朮散의 單獨 또는 Cis-platin과의 併用投與는, 마우스 Sarcoma-180腫瘍細胞에 依해 誘發된 腹水 癌에 對하여 뚜렷한 延命效果 및 抗癌增強效果를 가질 뿐만이 아니라 Cisplatin에 依해 誘發된 腎毒性을 減少하고, 免疫復活作用 및 macrophage活性化를 誘發시키는 것을 報告하였다. 그러나 이 消積白朮散이 免疫系 細胞의 動態 및 生體防禦에 가장 重要한 役割을 하는 大食細胞 및 好中球의 活性에 미치는 影響에 關한 報告는 아직 없었다

이에 著者는 消積白朮散⁵¹⁾의 抗癌效果에 關聯된 免疫系增強效果를 보다 詳細히 밝히고자, 消積白朮散역기스를 腹腔 投與한 後 마우스 免疫細胞의 動態에 미치는 影響을 糾明하기 위하여, 腹腔滲出細胞의 總數의 變化 및 細胞의 分割을 觀察하였으며, 生體 初期防禦에 있어서 가장 重要시 되고 있는 macrophage 및 好中球를 取하여 그 食食能, 走化能 및 附着能을 觀察하여 消積白朮散의 抗癌效果 및 免疫增強效果

에 關聯된 여러 因子를 檢討한 바 몇가지 有意한 結果를 얻어 이에 報告하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 材 料

(1) 藥 材

本 實驗에 使用한 藥材는 大田大學校 附屬 韓方病院에서 購入하여 精選한것을 使用하였으며, 處方의 內容⁴⁴⁾은 다음과 같다 (1貼分量).

(2) 動 物

實驗動物은 5 週齡 SPF-ICR 마우스 암컷(韓國化學研究所)中에서 體重이 20 ~22g 範圍에 屬하는 것 만을 골라 使用하였다. 마우스는 滅菌한 polycarbonate cage(明進機械 Co.)에 넣어, 滅菌한 市販 實驗動物用 固形飼料(新村飼料)를, 飲水로는 精製水를 자유로이 攝取하게 하

構成藥物	生 藥 名	用 量
瓦 松	Orostachys Herba	15.0g
金銀花	Lonicerae Flos	8.0g
蒲公英	Taraxaci Herba	8.0g
人 蔘	Ginseng Radix	8.0g
炙甘草	Glycyrrhizae Radix	6.0g
白 朮	Atradyloides Rhizoma	6.0g
白茯苓	Hoelen	6.0g
薏苡仁	Coicis Semen	6.0g
白扁豆	Dolichoris Semen	4.0g
山 藥	Dioscoreae Radix	4.0g
蓮 肉	Nelumbinis Semen	4.0g
砂 仁	Amomi Semen	4.0g
桔 梗	Platycodi Radix	4.0g
Total amounts		83.0g

였으며, 實驗室 環境은 恒溫.恒濕條件(23±2℃, 55±5%)에 맞도록 하였고 人工照明下에서 飼育하였다.

2. 方 法

(1) 檢液調製

上記 處方 5貼 分量(415 g)을 細切하여 蒸溜水로 3回, 3時間씩 加熱抽出하고 吸引濾過한 濾液을 rotary evaporator로 加壓 濃縮하여 粘粗性的 抽出液 50g을 얻어 總 400ml의 溶液으로 稀釋하여 使用하였다.

(2) 消積白朮散이 腹腔免疫細胞의 動態 및 活性에 미치는 影響

1) 實驗群 및 藥物投與

消積白朮散 腹腔 投與時 腹腔內에서 일어나는 免疫細胞의 動態, 腹腔 macrophage 및 好中球의 活性에 미치는 影響을 檢索하기 위하여 마우스의 實驗群은 (Ⅰ) 第1群은 消積白朮散 666mg/mouse 投與群, (Ⅱ) 第2群은 消積白朮散 222mg/mouse 投與群, (Ⅲ) 第3群은 消積白朮散 74mg/mouse 投與群, (Ⅳ) 第4群은 消積白朮散 25mg/mouse 投與群, (Ⅴ) 第5群은 PBS(-) 投與群으로 하여 各 群當 20마리씩 配置하였다. 卽 投與液量은 個體當 0.5ml로 腹腔接種한 後, 1, 3, 5, 7日 및 9日에 輕視的으로 各 群當 4 마리씩 腹腔滲出液을 回收하여 實驗에 使用하였다.

2) 腹腔滲出細胞의 differential count

上記의 試料를 接種한 마우스를 各 豫定된 時間에 各 群當 4 마리씩 ether 痲醉下에 屠殺한 後, 腹腔內에 10ml 注射器로 4℃의 Ca²⁺, Mg²⁺-free phosphate buffered saline(PBS)(-)를 10ml씩 넣어 1分間 잘 맛사지한 다음, 腹腔滲出液을 回收하였다. 이 때 같은 群으로 부터 回收한 腹腔滲出液을 pool로 하여 1500rpm에서

10分間 3回 遠心分離한 다음, trypan blue exclusion法에 의하여 細胞生存率(cell viability)을 確認하고 各 群當 總 細胞數를 算出하였다. 그 後 細胞의 分散液을 10% fetal calf serum(FCS, Flow Laboratories), 100 g/ml streptomycin, 100 u/ml penicillin이 包含된 RPMI 1640培地에 適當한 濃度로 稀釋하여 4℃에 保存하였다. 또한 Cyto centrifuge(Cytospin 3, Shandon)를 爲하여 腹腔滲出液의 一部를 採取하여 cyto centrifuge用 slide glass當 5×10^4 개의 濃度로 調整한 다음 1500rpm에서 5分間 遠心分離하여 塗沫標本을 製作한 後 잘 乾燥시킨 다음 Wright-Giemsa染色을 하였다. 各 細胞의 分割은 顯微鏡 視野當 500個의 細胞를 計算하여 그 百分率을 算定하였다.

3) 腹腔 macrophage活性能 測定

① 腹腔 macrophage의 分離方法

上記의 方法에 依하여 分離培養한 腹腔 滲出細胞를 培地 1ml當 2×10^6 個의 濃度로 調節한 다음, 22×22mm coverglass가 깔려져 있는 35mm plastic dish(Costar)에 1 ml씩 分注하여 2時間 培養한 後, 37℃ 培地로 3차례 잘 씻은 다음, coverglass에 附着된 細胞를 腹腔 macrophage로 利用하였다.

② 腹腔 Macrophage의 Fc 受容體 媒介性 活性能 測定

㉞ EA(Erythrocyte-Antibody)의 準備

綿羊의 頸靜脈으로 부터 無菌的으로 血液採取하여 Alsever 溶液(Difco Co., U.S.A.)에 1:1比率로 保管하였다. 使用時 1500rpm에서 7分間 3回 遠心分離하여 잘 씻은 綿羊赤血球(Sheep RBC)를, rabbit anti-SRBC IgG (Cappel, Organon Teknika Co., U.S.A.) 抗體를 넣어 128倍의 濃度로 잘 稀釋한 後에 37℃ shaking water bath에서 30分間 反應시킨 다음, 1500 rpm에서 7分間씩 3回 遠心分離하여 잘 씻은 赤血球를 antibody-

sensitized SRBC 卽 赤血球抗體 (Erythrocyte Antibody;EA)로 利用하였다.

㉟ 腹腔 macrophage의 Rosette 活性能 測定⁵²⁾

消積白朮散이 腹腔 macrophage의 Fc 受容體 媒介性(Fc receptor mediated) Rosette 形成 能力에 미치는 影響을 調査하기 爲하여, cover-glass 위에 잘 附着된 約 1×10^6 個/ml의 腹腔 macrophage 위에 5×10^7 個/100 l의 綿羊 赤血球 抗體(EA)를 加하여 37℃에서 10分間 反應시킨 다음, 더운 培地로 3回 잘 씻은 다음 cover-glass를 꺼내어 乾燥, 固定한 後 Wright-Giemsa染色을 하여 觀察한다. 計算은 500個의 macrophage 中에서 rosette를 形成한 macrophage를 100分率로 計算한다. 한 macrophage의 細胞膜 周圍에 4個 以上の 赤血球가 附着된 것을 rosette 形成으로 判定하였다.

(3) 消積白朮散이 macrophage 및 好中球의 Chemotaxis에 미치는 影響

1) 走化因子의 製作方法

消積白朮散이 腹腔 macrophage 및 好中球의 chemotaxis와 附着能에 미치는 影響을 알아보기 爲하여 25g 前後의 마우스에 3% thiogly-collate 培地를 마우스 當 1ml씩 腹腔投與한 다음, 投與 3日째 에테르 痲醉下에 屠殺한 後,腹腔內에 4℃의 Ca^{+2} , Mg^{+2} -free Phosphate Buffered Saline(PBS) (-)를 10 ml씩 넣어 1分間 잘 맛사지한 다음, 腹腔滲出液을 回收하였다. 이 때 같은 群의 마우스로 부터 回收한 腹腔滲出液을 pool로 하여 1500 rpm에서 10分間 3回 遠心分離한 다음, trypan blue exclusion法에 依하여 viability를 確認하고 總細胞數를 算出하였다. 이 分離培養한 腹腔 滲出細胞에 10% Fetal Calf Serum(FCS, Flow Laboratories)이 包含된 RPMI1640 培地를 넣어 ml當 1×10^6 個의 濃度로 調節한 다음, 24 mutiwell

plate에 각 well당 1ml씩 분注하였다. 그 後 2時間 培養한 다음 附着되지 않은 腹腔 滲出細胞를 37℃의 더운 培地로 세 차례 잘 씻어 除去하였다. 이와 같은 方法으로 分離한 腹腔 macrophage에 10% FCS를 添加한 RPMI1640 培地를 1ml씩 넣고, ml當 30mg, 10mg, 3mg의 消積白朮散를 含有한 檢體 및 PBS(-)를 100 1씩 添加하여 1日間 培養한 다음 그 上清을 回收하여 macrophage와 好中球 chemotaxis 活性 測定을 爲한 走化因子로 使用하였다.

2) Chemotaxis 測定用 細胞 分離法

走化能 測定을 爲한 好中球의 分離 方法은 다음과 같이 要約된다. 卽 Heparin으로 처리된 注射器를 使用하여 마우스의 腹大動脈으로 부터 末梢血液을 多量 採取하여, 6% dextran(D-4876, Sigma, U.S.A.)과 血液을 1:5의 比率로 混合하여 室溫에 50分間 放置한 後 1500 rpm에서 10分間씩 2回 遠心分離한 다음 好中球가 豊富한 層을 回收하여 同一한 量의 Hank's balanced salt solution (HBSS; Sigma, U.S.A.)을 加하고 다시 遠心分離해서 細胞펠렛을 HBSS에 再分散시킨다. 그 後 2段階 Percoll gradient (Percoll 55% - Percoll 70%)層 위에 細胞 分散液을 올려 놓고 再次 1500rpm에서 30分間 遠心分離하여 얻은 好中球의 interphase를 HBSS로 2回 洗滌하고, trypan blue exclusion 法으로 cell viability를 算出하여 RPMI1640 培地(Sigma, U.S.A.)에 1×10^6 /ml의 濃度로 調整한 細胞를 使用하였다. 한편 走化能測定을 爲한 macrophage는 3% thioglycollate 投與 5日 後 上記와 같은 方法으로 分離培養하여 1×10^6 /ml의 濃度로 調整한 細胞를 使用하였다.

3) Chemotactic Assay

Chemotaxis assay는 blind-well Boyden chamber(Duke University, Durham, NC)의 方法⁵³⁾을 變形한 方法으로 隨行하였다⁵⁴⁾.

Macrophage의 陽性 走化因子로는 新鮮한 Guinea pig血清 2ml에 0.05g의 Zymosan (Zymosan A, Sigma)를 添加하여 37℃에서 30分間 浸漬한 다음, 2000rpm 에서 10分間 遠心分離한 後, 그 上清을 56℃에서 30分間 培養하여 inactivation한 血清 卽, Zymosan-activated serum(ZAS)를 利用한다⁵⁵⁾. 또한 好中球 陽性 走化因子로서는 10⁻⁸M N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine(FMLP)⁵⁶⁾를 利用하였다. 試驗方法을 簡單히 說明하면 Chemotaxis chamber(Blind chamber, Neuro Probe Co)의 下室에는 上記 走化因子의 製作法에 따라 製作한 走化因子[30mg, 10mg, 3mg의 消積白朮散 또는 PBS(-)添加를 添加 培養한 macrophage 上清, 또는 陽性 走化因子(FMLP, ZAS)]를 約 1.1ml 넣고, 그 위에 Nucleopore chemotaxis membrane (pore size macrophage用 : 5m, 好中球用 : 3m)을 氣泡가 생기지 않도록 잘 놓은 다음, 그 위 上室에는 1×10^6 cell/ml의 macrophage 또는 好中球를 품고 있는 培地를 添加한 後 37℃에서 培養하였다. 培養 時間은 好中球는 45分, macrophage는 約 3時間으로 하여, 培養 後 上室의 細胞浮遊液을 파스퇴르 피펫으로 吸引 除去한 後 더운 HBSS로 3回 洗滌한 다음, 卵白 glycerin를 塗布한 slide위에 filter의 下面을 위로 오게하여 附着시키고 室溫에 乾燥시킨 後 methyl alcohol로 5分間 固定한 다음, Giemsa液으로 15分間 染色하여 觀察하였다. 觀察方法은 Filter를 400倍로 檢鏡하여 標本의 上面(filter의 下面)에 完全히 移住한 macrophage 또는 好中球의 數를 at random하게 5視野 觀察하여 그 合計를 走化能으로 計算하였다.

4) 附着能에 미치는 影響

macrophage 또는 好中球의 附着能에 미치는 影響⁵⁷⁾을 알아보기 爲하여 1×10^6 /ml 濃度의 macrophage 또는 好中球를 22×22mm cover-

glass가 깔려져 있는 35mm plastic dish(Costar)에 1ml씩 분注한 다음 上記 試驗에서 走化因子로 使用하였던 消積白朮散(30mg, 10mg, 3mg/100 μ l) 또는 PBS(-) 添加macrophage 上清 및 陽性 走化因子(ZAS, FMLP)를 100 μ l씩 添加하였다. 培養時間은 好中球는 40分, macrophage는 約 2時間으로 하여, 培養後 未附着된 細胞를 파스퇴르 피펫으로 吸引 除去하고 37 $^{\circ}$ C HBSS로 3回 잘 씻은 다음 cover-glass를 꺼내어 乾燥, 固定한 後 Wright-Giemsa染色을 하여 觀察하였다. 計算 方法은 PBS(-) 添加 培養液 上清을 添加한 細胞를 基準으로 하여 at random 하게 5視野 觀察하여 그 平均値를 %로 比較 換算하였다.

III. 成 績

1. 消積白朮散이 腹腔 免疫 細胞의 動態 및 活性에 미치는 影響

(1) 腹腔 滲出細胞 總數의 變化

여러 濃度의 消積白朮散을 마우스에 腹腔 投與한 後 回收한 腹腔 洗淨液內의 滲出細胞數의 變化는 Fig. 1과 같다.

接種 1日째 마우스 個體當 腹腔 總細胞數는 消積白朮散 666mg/mouse 投與群에서는 2.4 $\times 10^6$ 個, 222mg/mouse 投與群에서는 1.9 $\times 10^6$ 個, 74mg/mouse 投與群에서는 1.7 $\times 10^6$ 個, 25mg/mouse 投與群에서는 1.5 $\times 10^6$ 個 이었으나 PBS(-) 投與群에서는 7.5 $\times 10^5$ 個로 消積白朮散 投與群 보다 顯著히 적었다.

接種 3日째 마우스 個體當 腹腔 總細胞數는 1日째보다 다소 增加되어 消積白朮散 666mg/mouse 投與群에서는 3.4 $\times 10^6$ 個, 222mg/mouse 投與群에서는 2.8 $\times 10^6$ 個, 74mg/mouse 投與群

에서는 2.3 $\times 10^6$ 個, 25mg/mouse 投與群에서는 1.9 $\times 10^6$ 個로 PBS(-) 接種群의 1.4 $\times 10^6$ 個보다 많았다.

接種 5日째 마우스 個體當 腹腔 總細胞數는 消積白朮散 666mg/mouse 投與群에서는 3.7 $\times 10^6$ 個, 222mg/mouse 投與群에서는 3.1 $\times 10^6$ 個, 74mg/mouse 投與群에서는 2.8 $\times 10^6$ 個, 25mg/mouse 投與群에서는 2 $\times 10^6$ 個로 PBS(-) 接種群의 1.6 $\times 10^6$ 個보다 많았다.

接種 7日째 마우스 個體當 腹腔 總細胞數는 消積白朮散 666mg/mouse 投與群에서는 3.8 $\times 10^6$ 個, 222mg/mouse 投與群에서는 3.3 $\times 10^6$ 個, 74mg/mouse 投與群에서는 2.7 $\times 10^6$ 個, 25mg/mouse 投與群에서는 2.2 $\times 10^6$ 個 이었으나 PBS(-) 接種群에서는 1.3 $\times 10^6$ 個로 總細胞數가 顯著히 적었다.

接種 9日째 마우스 個體當 腹腔 總細胞數는 消積白朮散 666mg/mouse 投與群에서는 2.5 $\times 10^6$ 個, 222mg/mouse 投與群에서는 2.3 $\times 10^6$ 個,

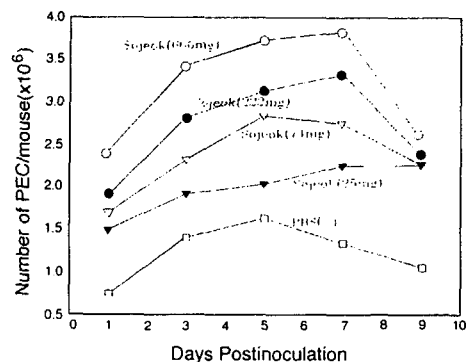


Fig. 1. Peritoneal inflammatory cell response in the peritoneal cavity of mice inoculated with Sojeokbaekchoolsan. Data at each time point r- represent the mean for at least three experiments of 4 mice from each group.

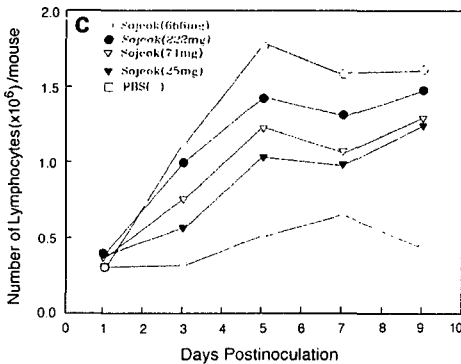
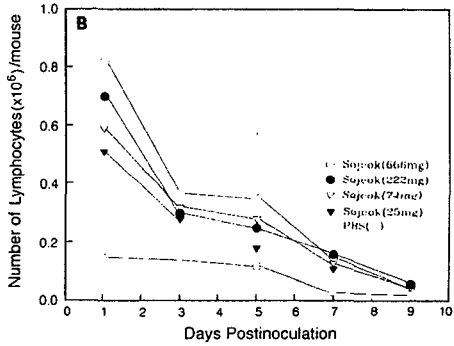
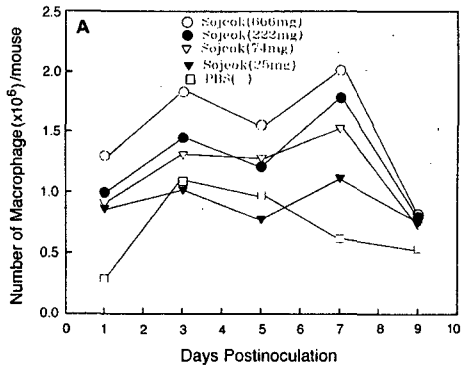


Fig. 2. Differential counts of inflammatory cells in the peritoneal cavity of mice inoculated with Sojeokbaekchoolsan and PBS(-). (A) Macrophages, (B) Neutrophils, (C) Lymphocytes

74mg/mouse 投與群에서는 2.2×10^6 個, 25mg/mouse 投與群에서는 2.2×10^6 個로 總細胞數가 꾸준히 높았으나, PBS(-) 接種群에서는 1.0×10^6 個로 總細胞數가 極히 적었다.

(2) 腹腔 滲出細胞의 subtype

Cytospin으로 塗沫하여 鑑別 計算한 腹腔 細胞의 subtype는 Fig. 2와 같다. 消積白朮散 投與群의 腹腔 滲出細胞의 subtype는 그 濃度에 關係없이 類似하였다. 消積白朮散을 投與한 모든 接種群에 있어서는, 接種 1日째에는 macrophage와 好中球의 뚜렷한 增加가 일어났고(Fig. 3A), 그 後 接種 3日째 부터는 macrophage의 뚜렷한 增加가 일어났으나 好中球는 뚜렷히 減少되었다. 5日째에는 macrophage와 淋巴球의 增加가 繼續되고, 接種 9日째에는 macrophage는 감소되었으나 淋巴球는 꾸준히 增加하였다. 그러나 PBS(-) 接種마우스에서는 接種 1日째 부터 接種 9日째 까지 macrophage와 淋巴球가 約 40-60%의 比率로 無處置한 마우스의 腹腔 常在 細胞와 같은 樣相으로 觀察되었다(Fig. 3B).

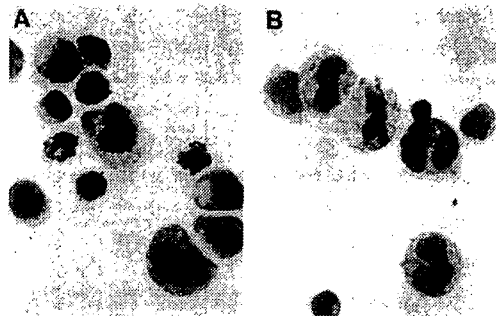


Fig. 3. Cytocentrifuge preparation of peritoneal exudated cells from mice at 1 days after inoculation of Sojeokbaekchoolsan (222mg/mouse) (A), and PBS(-)(B). Wright-Giemsa stain. $\times 400$.

(3) 腹腔 大食細胞의 Fc 收容體 媒介性 活性에 미치는 影響

消積白朮散 接種 2日째의 마우스로 부터 分離한 腹腔 macrophage의 Fc r- eceptor의 活性은 Table. 1에 要約된 바와 같다. Table에 나타난 바와 같이消積白朮散를 投與한 모든 腹腔 macrophage는 PBS(-)群보다 貪食能, rosette 形成能에 濃度 依存的으로 그 活性이 增加되어 있었다. 卽 Fig-4에 나타난 바와 같이 腹腔 macrophage의 貪食能에 있어서, 消積白朮散 222mg(Fig-4B)를 投與한 마우스로 부터 分離한 腹腔 macrophage는 PBS(-) (Fig-4B)를 投與한 마우스로 부터 分離한 腹腔 macrophage 보다 Ig G를 減作시킨 綿羊赤血球에 對하여 뚜렷한 活性이 觀察되었다.

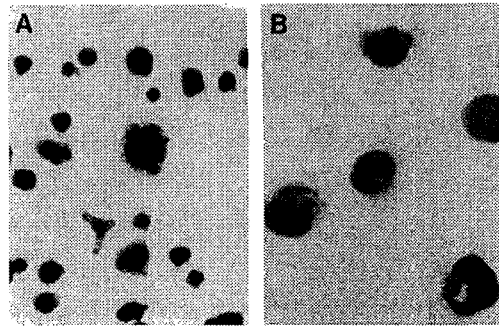


Fig. 4. Fc receptor mediated phagocytosis of peritoneal exudated macrophages from mice injected with Sojeokbaekchoolsan (222mg/mouse)(A) and PBS(-)(B) Wright-Giemsa stain. $\times 400$.

Table. 1. Fc receptor-mediated phagocytosis and Rosette formation of IgG-coated SRBC by peritoneal macrophages(M \emptyset) at 72 hrs after injection with Sojeokbaekchoolsan.

Source	Fc rosette			Fc phagocytosis		
	M \emptyset with bound SRBC (% of total)	Bound SRBC (mean/M \emptyset)	Index*	M \emptyset with ingested SRBC(% of total)	Ingested SRBC (mean/M \emptyset)	Index
Sojeok (666mg/mouse)	78	9	702	87	8	696
Sojeok (222mg/mouse)	71	8	568	79	8	632
Sojeok (74mg/mouse)	71	7	497	76	7	532
Sojeok (25mg/mouse)	66	7	462	71	6	426
PBS(-)	29	4	116	43	4	172

*Index : percentage of total macrophage(M) with bound or ingested red cell \times mean number of red cells bound or ingested/M

2. Chemotactic Assay

消積白朮散 投與로 인한 macrophage와 好中球의 走化能에 對한 影響은 Fig. 5, 6에 나타난 바와 같이, 여러 濃度의 消積白朮散을 添加한 腹腔 macrophage 上淸은 PBS(-)만을 添加한 腹腔 macrophage 上淸 보다, macrophage와 好中球에 對하여 뚜렷한 走化能의 增加를 誘發하였으며, 그 走化性의 程度는 消積白朮散 添加 濃度에 比例하였다. 또한 陽性 對照群으로 使用한 ZAS는 macrophage, FMLP는 好中球의 뚜렷한 走化能 增加를 誘發시켰다.

3. 附着能에 미치는 影響

macrophage 또는 好中球의 附着能에 미치는 效果는 Fig. 7,8에 나타난 바와 같다. macrophage의 附着能에 있어서, 顯微鏡 視野當 觀察된 附着細胞의 總數를 PBS(-) 接種群을 100%로 計算時, 消積白朮散 30mg 接種群에서는 136.3%, 消積白朮散 10mg 接種群에서는 123.3%, 消積白朮散 3mg 投與群에서는 113.3%로 觀察되어

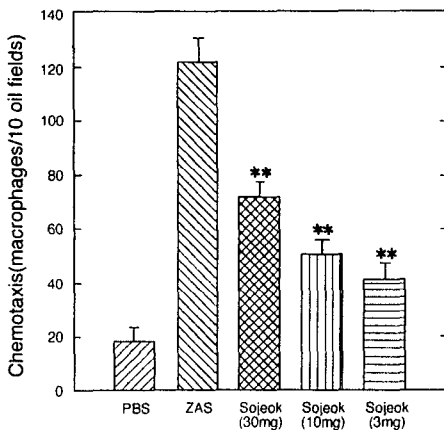


Fig. 5. Effects of Sojeokbaekchoolsan on macrophage chemotactic activity. (**:p<0.01, *:p<0.05)

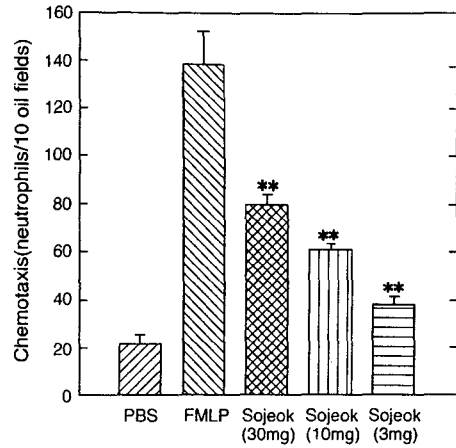


Fig. 6. Effects of Sojeokbaekchoolsan on neutrophil chemotactic activity. (**:p<0.01, *:p<0.05)

消積白朮散의 投與 濃度에 比例하여 附着能의 增加가 觀察되었다. 또한 好中球의 附着能에 있어서도, 顯微鏡 視野當 觀察된 附着細胞의 總數를 PBS(-)接種群을 100%로 計算時, 消積白朮散 30mg 接種群에서는 153.6%, 消積白朮散 10mg 接種群에서는 133.3%, 消積白朮散 3mg 投與群에서는 123.3%로 觀察되어 消積白朮散의 投與 濃度에 比例하여 附着能의 增加가 觀

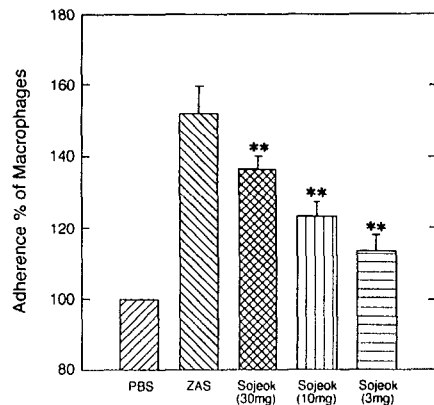


Fig. 7. Effects of Sojeokbaekchoolsan on macrophage adherence to plastic dish. (**:p<0.01, *:p<0.05)

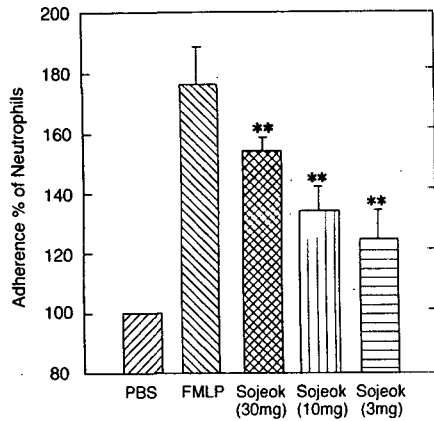


Fig. 8. Effects of Sojeokbaekchoolsan on neutrophil adherence to plastic dish. (**:p<0.01, *:p<0.05)

察되었다. 한편 陽性 對照群으로 使用한 ZAS는 macrophage, FMLP는 好中球의 뚜렷한 附着能의 增加가 觀察되었다.

IV. 考 察

韓醫學에서 腫瘍의 形成은 주로 正氣가 不足하고 外邪가 停滯하여 氣滯血瘀하고 痰飲毒聚하면 서로 膠結하고 蘊鬱하여 마침내 腫塊가 形成되는 것으로 생각하고 있다¹¹⁾.

癌의 治療法으로 朱⁵⁸⁾는 積聚의 治療는 消積의 方法을 쓰되 正氣를 培養하고 淸熱, 解毒, 散結시켜야 한다고 하였고, 張⁷⁾은 正氣의 培養으로 積을 除去할 수 있다 하였으며, 李⁵⁹⁾는 攻伐之藥을 써서 治療할 때에도 破積藥을 適用하여 元氣를 傷하지 않는 範圍에서 治療를 行하여야 한다고 하였다. 近來에는 淸熱解毒, 化痰軟堅, 活血祛瘀, 行氣散結, 以毒除毒 등의 祛邪法과 健脾益氣, 健脾補腎, 益氣補血, 滋陰溫陽 등의 扶正法으로 大別^{4,9,11,12-24)}되는데, 姜⁶⁰⁾은 病期에 따라 早期에는 攻法을, 中期에는 攻

補兼施를, 晚期에는 扶正을 爲主로 治療한다 하였고, 徐⁶¹⁾등은 扶正爲主의 治療原則을, 上海 曙光病院 內科 腫瘍 Group¹¹⁾은 攻補兼施爲主의 治療原則을 主張하였다.

특히 癌患者에 있어서 癌細胞에 對한 特異的인 免疫은 極히 微弱하거나 缺如되어 癌患者의 直接死因의 40%가 急性 感染病等의 感染症이 原因⁴³⁾이 된다고 알려져 있다. 따라서 癌患者의 非特異的인 免疫能을 復活시켜 感染病을 防止하는 것은 癌患者의 延命率 改善에 主要한 因子로 알려져 있다. 따라서 生體의 免疫系를 修飾하여 抗腫瘍 效果를 增強시킬 수 있는 藥材의 使用과 免疫系統의 作用을 可能하게 하여 疾病 豫防과 治療를 할 수 있는 韓方治療法을 찾는 것은 至極히 重要한 일이다.

最近 洋方의 抗癌劑와 放射線治療法의 副作用을 減少시키고 免疫能 復活을 위한 韓藥劑로 四君子湯, 旋覆花代赭石湯, 防毒湯, 升血湯, 扶正升白湯, 降逆湯, 生白湯 등의 效能에 關한 많은 臨床的 報告⁶²⁻⁶⁵⁾가 있었으며, 六味地黃湯, 扶正解毒煎, 十全大補湯의 效能에 關한 實驗的 研究⁶⁶⁻⁷²⁾ 있었다.

細網內皮系 또는 macrophage 活性에 미치는 韓藥劑에 關한 研究에 있어서, 李⁷³⁾는 補中益氣湯이 생쥐 細網細胞 機能低下의 回復에 미치는 效果를, 李⁷⁴⁾는 麥苓白朮散 煎湯液이 macrophage의 食食作用에 미치는 影響을, 載⁷⁵⁾는 白朮이 食食細胞의 食食機能 增強에 미치는 影響을, 郭^{76,77)}등은 細網內皮系 食食能의 增強 效果를 報告하였다.

이러한 여러 韓藥劑 中에서도 特히 消積白朮散⁴⁵⁾은 健脾益氣하는 麥苓白朮散⁵¹⁾에 消腫散結, 淸熱解毒之劑인 瓦松⁴⁶⁾, 金銀花⁴⁷⁻⁴⁹⁾, 蒲公英^{47,48,50)}을 加味한 處方으로 韓醫學에서 癌治療 原則中의 하나인 攻補兼施 爲主의 方法에 依據하여 製造된 藥劑이다.

消積白朮散 中 個別藥材의 抗癌 效果에 關한 實驗的 研究를 살펴보면, 人蔘에 對해서는 Lazarev의 人蔘 엑기스가 Ehrlich氏 腹水 腫瘍의 成長을 抑制한다는 報告⁷⁸⁾를 始初로, 金⁷⁹⁾等은 癌發生 抑制 效果 및 治療 效果에 關한 報告, 鄭等⁸⁰⁻⁸¹⁾은 3-Methylcholanthrene에 依해 誘發된 癌에 對한 免疫能 回復 및 癌發生 豫防 效果 外에, 임⁸²⁾等의 抗癌 效果에 關한 報告等이 있었다. 甘草에 關하여 載⁷⁵⁾는 消化器의 惡性 腫瘤 抑制 效果를, 白朮에 關하여 邱⁸³⁾는 抗癌 效果를, 薏苡仁에 對하여는 子宮頸部 및 絨毛 上皮癌에 效果^{84,85)} 및 載⁷⁵⁾의 細胞性 및 體液性 免疫 增強 效果와 癌組織의 成長抑制效果가 있었으나 蓮子肉, 砂仁, 桔梗 等의 個別藥材에 關한 研究報告는 아직 없었다. 또한 瓦松에 對하여 尹³⁹⁾이 四君子湯에 加하여 抗癌 效果를 報告 하였고, 金銀花에 對하여 金²⁵⁾은 癌細胞 感受性을 높인다는 것을, 蒲公英⁴⁻⁶⁾은 乳癰, 乳癌에 效能이 있다고 하였다.

따라서 攻補兼施 爲主의 方法에 依據하여 製造된 消積白朮散의 抗癌 效果에 關한 實驗的 研究로, 最初로는 白⁴⁴⁾이 抗癌 및 cisplatin의 副作用 減少 效果를 立證한 바 있으며, 趙⁵¹⁾는 抗癌 作用과 關聯된 消積白朮散의 單獨 또는 Cisplatin과의 併用 投與는, 마우스 S-180 腫瘍 細胞에 依해 誘發된 腹水癌에 對하여 뚜렷한 延命 效果 및 抗癌 增強 效果를 가질 뿐만이 아니라 Cisplatin에 依해 誘發된 腎毒性을 減少하고, 免疫 復活作用 및 macrophage 活性化를 誘發시키는 것을 報告하였다. 그러나 이 消積白朮散이 免疫系 細胞의 動態 및 生體 防禦에 가장 重要한 役割을 하는 macrophage 및 好中球의 chemotactic 活性和 附着能에 미치는 影響에 關한 報告는 아직 없었다.

이에 著者는 消積白朮散⁵¹⁾의 抗癌 效果에 關聯된 免疫 復活 效果를 보다 詳細히 밝히고자,

消積白朮散 엑기스를 腹腔 投與한 後 생쥐 免疫細胞의 動態에 미치는 影響을 糾明하기 위하여, 腹腔 滲出細胞의 總數의 變化 및 細胞의 分割을 觀察하였으며, 生體 初期 防禦에 있어서 가장 重要시 되고 있는 macrophage 및 好中球를 取하여 그 食能, 走化能 및 附着能을 觀察하여 消積白朮散의 抗癌 效果 및 免疫 增強 效果에 關聯된 여러 因子를 檢討하였다.

人體의 免疫 機能은 淋巴球의 細胞膜 表面에 存在하는 受容體에 따라 크게 T 및 B 淋巴球로 區分되는데⁸⁶⁾, 特히 腫瘍 免疫 反應에서는 細胞性 免疫이 主된 役割을 하고 體液性 免疫은 2次的 役割을 하는 것으로 알려져 있다⁴⁰⁾. 癌의 發生 進行 및 豫候는 細胞性 免疫 擔當細胞 中에서도 가장 原初的인 抗原提示細胞로서 뿐만 아니라 抗原을 處理하는 免疫 反應의 마지막 段階에서도 重要한 役割을 擔當하는⁸⁷⁾ macrophage 活성에 의하여 決定되는데, 이러한 免疫系의 低下가 發癌의 主要한 原因의 하나로 알려져 있다.

Macrophage의 機能의 하나는 自他的 認識으로 老化하거나, 傷害를 받은 自己細胞, 侵入 微生物 또는 異物을 認識하여 生體의 恒常性을 維持하는 것⁸⁸⁾인데, 이 macrophage의 基本的인 異物 排除 能力은 生體內의 異物인 腫瘍細胞에 對하여, 腫瘍細胞 自體의 轉移能, 抗原性, 抗癌劑의 耐性에 關係 없이 多樣한 種類의 癌에 넓게 作用하고 있다. 또한 macrophage는 淋巴球와는 달리 癌의 抗原性의 認識이 不可能한 대신, 逆으로 非特異的인 여러 種類의 腫瘍細胞를 攻擊할 수 있는 特徵이 있어서, 癌治療 中에 出現하는 抗癌劑 또는 放射線에 耐性이 된 腫瘍 또는 轉移癌까지도 攻擊하는 腫瘍 免疫에서 가장 重要한 細胞로 알려져 있다⁸⁹⁾. 이 macrophage가 腫瘍에 對하여 攻擊을 할 境遇, macrophage의 量과 質의 兩面은 腫瘍治療에 重

要한 因子로서, macrophage가 腫瘍細胞를 攻擊 段階는 macrophage가 生産, 腫瘍의 局所에 集積, 活性化, 腫瘍認識, 腫瘍傷害의 5段階로 알려져 있다⁹⁰⁾.

本 實驗에서 消積白朮散 腹腔 投與後 腹腔으로 부터 回收된 腹腔 洗淨液속에 滲出된 總細胞數와 各 細胞의 分割을 分析한 結果, PBS(-)를 接種한 境遇 보다도 훨씬 높은 炎症反應이 일어났으며, 特히 macrophage의 數가 뚜렷하게 增加되어 있었다. 또한 macrophage의 食食能에 있어서 PBS(-) 接種群보다 顯著히 上昇되어 있음이 觀察되었다. 따라서 消積白朮散의 投與는 接種部位 또는 生體內에서 macrophage의 數를 뚜렷히 增加시키고, 그 機能을 活性化시켜 腫瘍生體에서 免疫能 減少에 따른 細菌이나 바이러스 등의 感染으로 부터 어느 정도 保護할 수 있을 뿐만 아니라 腫瘍細胞를 認識, 傷害할 수 있음이 示唆되었다.

生體內에서 macrophage의 數가 增加하여도 腫瘍의 局所에 集積하지 않으면 腫瘍 傷害는 不可能하다. 따라서 macrophage가 어떠한 方法으로든지 macrophage의 走化性을 利用하여 腫瘍 局所의 macrophage數를 增加하여야 한다고 알려져 있다. 따라서 局所에 macrophage를 集積시키기 爲한 物質들이 免疫 復活劑로 널리 活用되고 있다⁹¹⁾. 그러나 韓藥劑의 投與가 macrophage 및 好中球 走化能에 미치는 影響은 아직 報告된 바 없다. 이에 著者는 生體 初期防禦에 있어서 가장 重要시 되고 있는 macrophage 및 好中球를 取하여 그 走化能에 미치는 影響을 觀察하였다.

生體의 防禦器具에 있어서 重要한 器具의 하나로 알려진 炎症 反應 卽 白血球의 動員, 流出은 最初 好中球의 流出에서 始作되어 macrophage, 淋巴球, 炎症의 種類에 따라 白血球의 反應을 일으키는데, 이 때 chemotactic

factor는 이러한 一連의 炎症 反應에 있어서 natural mediator로서 炎症의 局所에 있어서 選擇的인 細胞 浸潤에 直接的으로 關與한다고 알려져 있다⁹²⁾.

本 實驗에서 著者는 腹腔 滲出 macrophage에 消積白朮散 添加後 培養 上清에 出現한 因子가 炎症 反應 및 發癌 抑制에 어떻게 作用하는지를 檢討한 結果, 消積白朮散을 添加한 培養 上清은 PBS(-) 添加群의 培養 上清보다 macrophage 또는 好中球에 對하여 뚜렷한 走化能의 增加를 誘發하였으며, 消積白朮散의 投與 濃도에 比例하여 走化能의 增加가 觀察되어 消積白朮散의 投與는 腫瘍部位 또는 投與部位에서 化學走化性에 依한 macrophage와 好中球의 集積을 誘導하여 抗腫瘍 作用, 免疫 反應을 誘導하는 것으로 思料되었다. 本 實驗에서는 測定하지는 않았으나 이 培養 上清에는 好中球의 誘導 및 活性化 뿐만 아니라 腫瘍細胞의 傷害를 일으키는 IL-1 등의 免疫 活性 因子의 存在가 豫測되어 앞으로 培養 上清의 成分에 關한 研究 또한 進行되어야 할 것이다.

Macrophage와 好中球의 支持體 表面에 附着하는 能力은 食食의 前段階로서 細胞의 活性和 密接한 關係가 있는데, 이 僞足의 伸展에는 細胞質內의 構造體인 microfilament가 關與하고 있다고 알려져 있다⁹³⁾. 本 實驗에서 分離培養한 macrophage 또는 好中球에 消積白朮散을 添加한 腹腔 滲出 macrophage의 培養 上清을 添加群은 PBS(-) 添加群에 比하여 coverglass에 附着된 細胞數가 뚜렷하게 많이 觀察되었다. 따라서 消積白朮散의 投與는 接種 部位 또는 生體內에서 炎症 部位 또는 腫瘍細胞에 對하여 接觸能力을 뚜렷히 增加시킴으로써 腫瘍細胞를 認識, 傷害할 수 있음이 示唆되었다. 또한 macrophage의 傷害作用은 標的癌細胞를 弱毒化시킴으로써, 相對的으로 더욱 活性化되는 것

이 알려져 있어⁹⁴⁾, 免疫擔當細胞에 全般에 걸친 活性化가 消積白朮散의 抗癌效果和 密接한 關係가 있는 것으로 思料되었다.

이러한 結果로부터 消積白朮散의 投與는 膽癌生體에 對한 發癌抑制效果에는 藥劑 投與에 對한 炎症細胞의 動員 및 增殖, macrophage의 貪食能 增加, 接種 部位에 chemotactics 增加에 依한 好中球와 macrophage의 流走能增加等の 效果가 觀察되어, 癌의 免疫療法の 가장 根本이 되는 免疫擔當細胞의 機能 復活劑로서의 그 效果가 立證되어 放射線 療法 또는 化學療法와 併用하여 治療 效果를 더욱 높일 수 있는 免疫 補助劑로서 可能性이 企待된다.

V. 結 論

消積白朮散이 免疫細胞 全般에 걸친 動態, macrophage, 好中球의 走化性 및 附着能에 미치는 影響을 알아보기 위하여, 消積白朮散을 生體 또는 試驗管에 投與하여 여러 免疫反應을 檢討한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 消積白朮散 接種 마우스로부터 分離한 腹腔 滲出細胞의 總數는 PBS(-) 接種 마우스로부터 分離한 腹腔 滲出細胞 數보다 3-5倍 이상 많았다.

2. 腹腔 滲出 macrophage의 Fc 受容體 媒介性 rosette 形成 能力에 있어서, 消積白朮散 投與群은 PBS(-) 投與群에 比하여 그 活性이 增加되어 있었다.

3. 消積白朮散은 macrophage 및 好中球의 走化能을 增加시켰다.

4. 消積白朮散은 macrophage 및 好中球의 附着能을 增加시켰다.

以上の 結果로 보아 消積白朮散은 macrophage의 Fc 收容體 媒介性 活性 能力의 增加 뿐만이 아니라 macrophage와 好中球의 走化能 및 附着能을 增加시킴으로써 免疫能을 充進시키는 것으로 思料된다.

參 考 文 獻

1. 馬元臺 張隱庵(合編): 黃帝內經素問靈樞合編, 臺北, 臺聯國風出版社, p.33, 393, 1972.
2. 王琦 外: 黃帝內經素問今譯, 서울, 成輔社, p.60, 182, 1979.
3. 顧伯康 外: 中醫外科學, 北京, 人民衛生出版社, pp.203-210, 1987.
4. 河北中醫學院: 靈樞經校釋, 北京, 人民衛生出版社, 下卷, p.55,66,142,246, 1982.
5. 巢元方: 諸病源候論, 北京, 人民衛生出版社, p.575, 879, pp.623-625, 1981.
6. 張介賓: 景岳全書, 서울, 大成文化社, p.479, 1988.
7. 申天浩: 癌瘤防治研究, 서울, 成輔社, pp.25-29, 1984.
8. 白洪龍: 辨症診治概要, 서울, 醫聖堂, pp.502-507, 1986.
9. 北京中醫學院: 漢醫學臨床病理, 서울, 成輔社, pp.563-566, 1983.
10. 洪元植: 現代中國의 癌治療法, 서울, 英文社, pp.17-35, 81-84, 361-388, 1980.
11. 上海中醫學院: 中草藥學, 上海, 商務印書館, pp.42-43, 57-59, 70-71, 129, 137, 197-199, 353-355, 460-461, 517-519, 524, 525-527, 564-565, 1980.
12. 王肯堂: 六科準繩(券3), 新文豐出版公司, pp.126-127, 1979.
13. 李中梓: 醫宗必讀, 서울, 醫學社, pp.254-

- 255, 1976.
14. 邱佳信 外：惡性腫瘤腹藥方法的 實驗研究，中國，浙江中醫雜誌，第7號 p.985.
 15. 邱佳信 外：晚期惡性腫瘤的 異病同治，上海中醫藥雜誌，第1期，p.3, 1984.
 16. 楊貴貞 外：人蔘 抗小鼠手術應激的 細胞免疫調節效應，中西醫結合雜誌，8卷，pp.479-480, 1988.
 17. 許繼平 外：惡性腫瘤氣虛 陰虛證患者免疫功能觀察，中西醫結合雜誌，7 卷，p.744, 1983.
 18. 林宗廣：扶正培本法治療中 晚期遠發性肝癌31例，上海中醫藥雜誌，2권，p.7,1984.
 19. 伊和姿：益氣養陰法 對 細胞免疫的作用，上海中藥雜誌，8期，p.11, 1986.
 20. 王冠延 外：扶正抗癌方為主 結合化療治療術后 晚期胃癌的 療效 觀察，中西醫結合雜誌，5卷，pp.612-614, 1985.
 21. 王淑英 外：扶正固本中藥復方 對 小鼠巨噬細胞和B細胞免疫功能的 作用，中國，中草藥，天津郵政局，20券，pp.19-22, 1989.
 22. 劉正才：中醫免疫，中國，重慶出版社，pp.8-13, 1983.
 23. 楊金坤 外：健脾理氣 清熱解毒 軟堅化痰方劑治療晚期肝癌的 臨床觀察 及 實驗研究，中國，中西醫結合雜誌，7卷，p.275, 1987.
 24. 白南善：癌의 藥物治療，臨床藥學，6(1):74-82, 1986.
 25. 金秉雲：地荊生肝湯의 肝癌治療效果에 關한 研究，東洋醫學，vol.10, pp.1-9, 1974.
 26. Moon C.K., Park K.S., Lee S.H., Yoon Y.P. : Antitumor activities of several phytopoly-saccharides. Arch. Pharmacol. Res., 8(1): 44-54, 1985.
 27. 金漢燮：四妙湯,大柴胡湯 및 構成藥材들의 抗癌作用과 免疫反應에 關한 實驗的 研究，慶熙大學校 博士學位論文，1989.
 28. Tang Defang, Hao Yohung, Lia Zuoya, Mias Shulin, Wei Hua, Wu Jian : Constituents of the essential oil from rhizome of atracylodes macrocephala procluced in pingjiang(Chiva) and their antitumor effects. Yaoxue Tongbao., 19(9), pp.555-558, 1984.
 29. Sasaki S. : Antitumor agents from medical plants. Jpn. Kokai Tokyo Koho J.P., p.58, 119, 820, 1983.
 30. Odajima Y. : Effects of Ginseng on cancer cell. Yakuyo Ningin sono Kenkyu to shinpo, p.1033, 1976.
 31. 金秉雲：10種의 漢藥物의 癌細胞 感受性 및 自然 殺害細胞 活性에 미치는 影響，慶熙醫學，2(4)：503-524, 1986.
 32. 任宰訓 外：數種의 韓藥物이 癌細胞感受性에 미치는 影響，慶熙大學校 韓醫科大學 論文集，9：241-266, 1986.
 33. 吳千植 外：靈芝, 山慈花, 仙鶴草, 券栢, 瓦松이 癌細胞感受性에 미치는 影響，慶熙大學校 博士學位論文，pp.1-36, 1988.
 34. 沈載然：白鼠를 利用한 枳實, 魚腥草, 穿山甲 및 猪苓의 抗癌效果에 關한 研究，慶熙大學校 博士學位論文，1988.
 35. 張中植 外：麥茸湯이 S-180에 對한 抗腫瘍效果와 cyclophosphamide에 依한 副作用減少에 미치는 影響，大韓韓醫學會誌，13(1)：313-323, 1992.
 36. 李學喆：東風菜가 抗癌作用 및 免疫反應에 미치는 影響，서울，慶熙大學校 碩士學位論文，1990.
 37. 朴春赫：黃花敗醬과 白花敗醬이 抗癌作用 및 免疫反應에 미치는 影響，慶熙大學校 博士學位論文，1991.
 38. 姜允皓 外：數種의 漢藥物이 白鼠의 自然

- 殺害細胞(Natural Killer cell)活性에 미치는 影響, 慶熙韓醫大 論文集, vol.9., pp.217-237, 1986.
39. 尹泰汝 : 消積四君子湯, 瓦松 및 鬼箭羽가 MNNG를 投與한 흰쥐의 抗癌 作用에 關한 研究, 東國大韓醫大論文集. pp.311-322. 1986.
 40. Brunshwig A., Southam C.M., Levin A.G.: Host resistance to cancer. *Ann Surg.* 162 : 416, 1965.
 41. Burnet F.M.: The concept of immunological surveillance. *Pro Exp Tum or Res*, 13:1, 1970.
 42. Eiber F.R., Morton D.L. : Impaired immunologic reactivity and recurrence of following cancer surgery. *Cancer* 25: 362, 1970.
 43. 有地 滋 : 現代醫學における漢方藥劑, 東京, 東洋醫學出版社, pp.84-98, 1986.
 44. 白承學 : 消積白朮散의 抗癌效果 및 Cisplatin 副作用에 미치는 影響, 大田大韓醫大 碩士學位論文, 1991.
 45. 許濟群 : 方劑學, 上海, 上海科學技術出版社, p.94, 1985.
 46. 金在佶 : 天然藥物大事典(上卷), 南山堂, p.447, 1984.
 47. 申佶求 : 申氏本草學, 서울, 壽文社, pp.1-7, 13-19, p.7, 101, 352, 456, 504, 582, 675, 677, 1973.
 48. 李尙仁 : 本草學, 서울, 修書院, p.110, 14, 393, pp.51-53, 56-60, 348-349, 329-330, 520-522, 1981.
 49. 葉銘洪 : 治癌中藥及處方, 臺彎, 華聯出版社, p.83, 1981.
 50. 唐愼微 : 經史證類大觀本草, 崇文社, p.323, 1976.
 51. 趙成基 : 消積白朮散의 抗癌, 免疫增強效果 및 Cisplatin의 腎臟毒性抑制에 미치는 影響에 關한 研究, 大田大韓醫大博士學位論文, 1993.
 52. Wright S.D., Silverstein S.C.: Tumor promoting phorbol ester stimulated C3b and C3b' receptor-mediated phagocytosis in cultured humanmo no cytes. *J. Exp. Med.*, 156:1149-1162, 1982.
 53. Van Dyke T.E., Horoszewicz H.U., Cianciola L.J., Genco R.J.: Neutrophil chemotaxis dysfunction in human peritonitis. *Infect. Immun.* 27:124, 1980.
 54. Coles R.B., Ranney R.R., Freer R.J., and Carchman R.A.: Thermal regulation of FMLP receptors on human neutrophils. *J Leucyte Biol.* 45: 529-537. 1989.
 55. Ward,P.A. : *J. Exp. Med.*, 125: 327, 1965.
 56. Snyderman R., pike M.C.: N-formuyl-methionyl peptide receptors on equine leukocytes initiate secretion but not chemotaxis. *Science.* 209:493, 1980.
 57. Contrino J., Marucha P., Ribaldo R., Ference R., Bigazzi P.E., and Kreutzer D.L. : Effects of mercury on human polymorphonuclear leukocyte function in vitro. *Am. J. Pathol.* 132(1): 110, 1988.
 58. 朱震亨 : 丹溪心法,中國,五川出版社, 卷 68, p.1.
 59. 李中梓 : 醫宗必讀, 中國, 文光圖書有限公司, pp.254-256, 1977.
 60. 姜廷良 外 : 六味地黃湯防法腫瘤的實驗研究, 中醫雜誌, pp.471-474, 1983.
 61. 徐龍生 外 : 扶正培本法在腫瘤臨床的應用, 浙江中醫學院學報, 3:23, 1988.
 62. 徐海文 : 降逆湯防治腫瘤化療消化道反應

- 37例, 浙江中醫雜誌, 1:5, 1989.
63. 吳敬亮：參射湯治療鼻咽癌中不良反應的臨床觀察, 新中醫, 2:40, 1991.
 64. 金光外：中藥防治腫瘤化療毒副反應509例臨床觀察, 陝西中醫雜誌, 11:485, 1990.
 65. 胡久望：放療後白細胞減少的療效觀察, 雲南中醫雜誌, 11(4):21, 1990.
 66. 鬱仁存：中西醫結合研究胃癌的現象和展望, 中西醫結合雜誌, 2:74, 1985.
 67. 陳紹東：胃癌芻議, 上海中醫藥雜誌, 4:12-13, 1989.
 68. 錢燮卿 外：升血湯配合化療治療中晚期胃癌的臨床觀察及實驗研究, 中西醫結合雜誌, 12:715, 1987.
 69. 李順山 外：扶正升白湯治療放療化療所致白細胞減少症103例, 陝西中醫雜誌, 6:244, 1991.
 70. 李尚仁外：漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, pp.48-49, 74-77, 241-242, 253-254, 345-347, 353-355, 358-359, 361-363, 399-400, 1982.
 71. 范崔生：中藥的應用, 北京, 人民衛生出版社, pp.51-52, 75-79, 194-195, 247-249, 382-384, 386-391, 396-398, 1989.
 72. 王浴生：中藥藥理與應用, 人民衛生出版社, 北京, pp.15-29, 207-211, 264-277, 326-330, 424-438, 567-575, 886-898, 983-991, 1983.
 73. 李宰熙：생쥐 細網內皮系 機能低下에 미치는 補中益氣湯의 效果, 慶熙大學校大學院 碩士學位論文, 1986.
 74. 李漢哲：參苓白朮散 煎湯液 投與가 mouse 의 生體 및 試驗管内免疫反應에 미치는 影響, 圓光大學校大學院 博士學位論文, 1992.
 75. 載新民：中醫免疫學, 啓業書局有限公司, 臺北, pp.7-30, 1985.
 76. 郭文龍 外：人蔘對細網內皮系統吞筮功能影響的研究, 中醫雜誌, 7:66-69, 1983.
 77. 郭文龍 外：人蔘莖葉 貳對細網內皮系統吞筮功能的研究, 中草學, 天津, 5(16):28-31, 1985.
 78. 洪思岳：人蔘의 藥理作用, 高麗人蔘學會誌, 3(1):66-93, 1979.
 79. 金光湖 外：數種漢藥材가 制癌劑 및 glucocorticoid의 抗體生產抑制 作用에 미치는 影響, 趙英植博士 華甲記念論文集, pp.1041-1050, 1981.
 80. 鄭憲鐸 外：3-Methylcholanthrene에 의하여 誘導된 腫瘍마우스의 綿羊 赤血球에 對한 免疫反應, 大韓免疫學會誌, 1(1):35-42, 1979.
 81. 河大有 外：高麗人蔘이 3-Methylcholanthrene의 發癌能에 미치는 影響, 大韓醫學協會誌, 27(6):541-552, 1984.
 82. 임미재 外：人蔘成分의 抗癌作用과 癌細胞 및 正常細胞內的 NDPase活性에 關한 研究, 人間醫學, 3:2, 1979.
 83. 邱佳信 外：健脾中藥防治消化道惡性腫瘤的作用原理研究, 上海中醫學誌, 上海, 6:45-47, 1987.
 84. 福建省醫藥研究會編：福建藥物誌 一冊, 二冊, 福建, 福建人民出版社, 一冊, p.167, 185, 二冊 p. 15, 361, 366, 409, 438, 1979.
 85. 郁仁存：中醫腫瘤學 上冊, 北京, 北京科學出版社, pp.1-11, 65-74, 82-89, 1983.
 86. Biozzi G., Stiefel C., Mouton, Bouthillier Y., Deceusefound G.A. : kinetic study of antibody producing cells in the spleen of mice immunized intravenously with sheep erythrocytes. J. Immunol., 14: 7-15. 1968.
 87. Hume D.A., Loutit J.F., Gordon S.: The mononuclearphagocyte system of the mouse defined by immunohistochemical localization

- of antigen F4/80. Macrophages of bone and associated connective tissue. *J. Cell Sci.*, 66: 189, 1984.
88. Yamazaki M. : Anti-tumor effect of macrophage. *Medical Immunology* 12:1, 1986.
89. Fidler I.J. : *Cancer Res* 45:4714, 1985.
90. 山崎正利 : 臨床免疫, 13:215, 1981.
91. 神原武 : 生體防禦の機構, 東大出版會, p.115, 1980.
92. 平島 光臣, 高村 政志 : マクロファージ 走化性 : *Biomedica* 4(8): 781, 1989.
93. Allison A.C., Davies P. and Petris S. : *Nature New Biol.*, 50, 804. 1971.
94. 山崎正利, 名取俊二, 水野傳一 : 生體防禦, 共立出版, p.592, 1980.