

녹용 물추출물과 항암제의 병용투여에 관한 연구(제 1보)  
- 녹용 물추출물과 *cis*-Platin 및 Mitomycin C 병용투여에  
의한 항암제 부작용 경감효과 -

김남재\*, 심상범, 김재근<sup>1</sup>, 원도희<sup>1</sup>, 홍남두<sup>2</sup>

경희대학교 동서의학연구소, <sup>1</sup>식품의약품안전청, <sup>2</sup>(주) 한국신약 방촌천연물연구소

Studies on Combined Usage of Velvet Antler Water Extract  
and Anti-neoplastic Drugs (I)  
- Reducing Effect of Velvet Antler Water Extract to the Adverse  
Actions of *cis*-Platin and Mitomycin C -

Nam Jae Kim\*, Sang Bum Sim, Jae Kun Kim<sup>1</sup>, Do Hee Won<sup>1</sup>  
and Nam Doo Hong<sup>2</sup>

*East-West Medical Research Institute, Kyung Hee University, Seoul 130-702, Korea;*

<sup>1</sup>*Korea Food and Drug Administration, Seoul 122-701, Korea and* <sup>2</sup>*Natural Product  
Research Institute of Bangchon, Hankooksinyak, Daejeon 302-243, Korea*

**Abstract** - In order to investigate the reducing effect of velvet antler water extract (VAWE) on the toxicity of anti-cancer drug, *cis*-platin (CDDP) and mitomycin C (MMC), we examined effects of co-administration with VAWE and anti-cancer drugs on their toxicities. We recognized that LD<sub>50</sub> of CDDP/MMC were increased by co-administration with VAWE and them in mice. It was found that co-administration of VAWE and MMC increased the survival rate in mice treated by lethal dose of MMC. Also, co-administration of VAWE and CDDP/MMC inhibited decrease of the body weight and organ weight in mice intoxicated by CDDP/MMC. The increase of serum blood urea and serum creatinine levels in rats intoxicated by CDDP were significantly inhibited by the co-administration with VAWE and CDDP. The decrease of RBC and WBC in rats intoxicated by MMC were significantly inhibited by the co-administration with VAWE and MMC. These results suggest that the combined usage of VAWE and CDDP/MMC drugs may be a new method for prevented or minimized the toxicity of them.

**Key words** - velvet antler; *cis*-platin; mitomycin C; reducing toxicity; combined usage of velvet antler and anti-cancer drugs.

근년에 이르러 사망률의 수위를 차지하고 있는 질환으로는 순환기계 질환 다음으로 각종 암에 의한 사망이고 특히 암에 의한 사망자는 50~60대 사망자의 3할을 차지하며 암의 발생 부위로는 위, 간, 폐의 순으로 나타나고 있다.

암에 대한 치료법으로는 화학요법 또는 약물요법과 면역요법으로 대별할 수 있으며 각각 장단점을 갖고 있다. 암치료를 있어서 화학요법의 가치는 매우 높으며 많은 암환자에 대해서 연명효과가 얻어지고 있으나, 반면에 강한 부작용, 특히 골수억제, 신장장애나 소화관 장애가 문제가 되어지고 있으며 이러한 점이 dose limiting factor가 되어 적극적인 화학요법을 행하는 데 한계가 되고 있다.<sup>1)</sup>

따라서, 화학요법에 의하여 나타나는 부작용은 적절한 약용량의 투여를 곤란하게 함으로써 만족할 만한 항종양효과를 얻지 못하고 있어 부작용의 경감은 당연히 화학요법제를 이용한 항암요법에서 커다란 과제가 되며 종래부터 여러 대체요법이 시도되어지고 있고 지금도 약물이나 해결방법에 관한 연구를 행하고 있다.

한방약물중에는 옛부터 악성 종양환자의 치료에 이용되어져 온 약물도 있으며 또한 항종양효과를 갖는 약물도 있으나 그 작용기서 등은 충분히 밝히지 못한 상태이며 객관적인 parameter로 항종양효과를 검토한 보고도 그리 많지 않다. 근년 과학기술의 발전과 의약학의 발전으로 한약 자체가 갖는 면역증강작용, 항종양효과, 항암제의 효력증강작용 및 부작용 예방효과 또는 암의 방사선 치료에 있어서 부작용 예방효과 등 많은 연구가 수행되어지고 있다.

한편, 임상에서 각종 질환에 대한 한약제제의 유효성이 인정되고 있으며 암치료를 있어서도 clonogenic cell assay 등에 의한 종양세포에 대한 한방약물의 직접적인 효과, TNF 생산능의 활성화 등 항종양 활성화에 관한 연구보고가 있으며, 십전대보탕과 mitomycin C 및 adriamycin의 병용투여로 항암작용 증강효과 및 부작용 경감효과, 5-FU와 소시호탕의 병용투여에 의한 담암생쥐의 생명연장률의 개선 등 항암제와 한방제제의 병용투여에 관한 연구가 많이 보고되고 있다.<sup>1-10)</sup> 또한 저자 등은 가미삼령백출산 및 가미녹용대보탕과 항암제 cis-platin, mitomycin C와 병용투여로 항암제 부작용 경감효과 및 담암생쥐의 생존률 증가효과가 있음을 보고하였다.<sup>11,12)</sup>

이에 저자 등은 한방약물과 항암제와의 병용투여에 의하여 항암효과의 향상과 항암제의 부작용을 경감시킬 수 있는 새로운 치료방법의 개발을 위한 연구의 일환으로 자양 강장약의 대표적인 약물로 알려진 녹용과의 병용투여로 항암제 부작용 경감효과에 미치는 영향을 검토함으로써 항암치료효과의 향상을 도모하고자 하였다.

녹용은 매화록 *Cervus nippon* Temmink 혹은 마록 *Cervus elaphus* Linne 및 동속근연동물(사슴과, Cervidae)의 털이 밀생되고 골절화되지 않은 어린빨로 신농본초경 상품에 수재되어 있는 고귀한 한방약물이다.<sup>13)</sup> 한방에서는 보양, 생정, 익혈, 강근, 건골 등 주로 자양강장 및 강장의 목적으로 널리 이용되고 있다.<sup>14,15)</sup> 녹용의 효능에 관한 연구로는 백서의 성장촉진작용, 조혈작용, 혈청 cholesterol 저하작용, 단백질합성촉진작용, 노화방지작용, 항피로효과, 면역활성증가작용 및 진정작용 등이 있음이 보고되어 있다.<sup>16-18)</sup> 따라서, 녹용의 물추출물이 면역증강효과 등이 있음이 밝혀져 항암제 cis-platin 및 mitomycin C와 병용투여로 항암제의 부작용 경감효과를 검토하고자 생쥐에 있어서 LD<sub>50</sub>, 치사량 투여시 사망곡선에 미치는 영향 및 비치사량 투여시 체중 및 장기 중량에 미치는 영향, 신장독성에 미치는 영향 및 혈액독성에 미치는 영향 등을 실험하여 그 결과를 보고하고자 한다.

## 재료 및 방법

**실험재료** - 본 실험에서 사용한 녹용은 뉴우질랜드 양록협회로부터 제공받아 사용하였으며, 항암제로는 cis-platin(동아제약주식회사, 이하 CDDP) 및 mitomycin C(중외제약주식회사, 이하 MMC)는 시중에서 구입하여 사용하였다.

**검액의 조제** - 녹용을 상법에 따라 LPG gas burner로 태워서 털을 제거(去毛)한 후 물로 탄화된 부분을 잘 씻어 제거하고, 이를 절단기를 이용하여 조절(粗切)로 하여 시료로 하였다. 시료 3 kg을 취해 증류수 3,000 ml를 가한 후 환류냉각기를 부착하여 환류하면서 2시간 가열추출하고 여과한 여액을 rotary evaporator로 감압농축하여 수분이 약 50% 정도가 될 때까지 농축하였다. 농축액을 동결건조기(Tokyo Rikakikai Co., Japan)로 건조

하여 건조분말 260 g(수율 8.7%)을 얻었다. 동결건조물을 필요로 하는 농도로 희석하여 사용하였고 항암제는 주사용 증류수로 희석하여 사용하였다.

**실험동물** - 본 실험에서 사용한 실험동물은 서울성북구 소재 중앙동물로 부터 분양받은 ICR계 생쥐(♂) 체중 20~25 g 및 Sprague-Dawley계 흰쥐(♂) 체중 180~220 g을 사용하였으며 물은 자유롭게 공급하면서 2주간 실험실 환경에 적응시킨 후 사용하였다. 사료는 삼양유지사료(주)의 고품사료로 사용하였으며 실험은 특별히 명시하지 않는 한 24±2℃에서 실시하였다.

**항암제 CDDP 및 MMC의 LD<sub>50</sub>에 미치는 녹용 물추출물의 영향** - 생쥐 1군을 10마리로 하여 항암제 CDDP 5, 10, 20, 35, 50 mg/kg 및 MMC 2, 5, 10, 20, 50 mg/kg을 각각 단독 복강내 투여한 대조군, 항암제 투여 2시간전에 녹용 물추출물 100 mg/kg을 경구투여한 실험군(Sample-I), 항암제 투여 전 7일간 녹용물추출물 100 mg/kg을 경구투여한 실험군(Sample-II)에 대하여 급성독성시험을 국립보건안전연구원 업무요약집<sup>19)</sup>에 따라 2주일간 실시하였다. 즉, 2주간 생존하는 동물수로 부터 Behrens-Karber법<sup>20)</sup>에 따라 LD<sub>50</sub>를 산출하여 비교 관찰하였다.

**항암제 CDDP 및 MMC 치사량 투여시 생존율에 미치는 녹용 물추출물의 영향** - 생쥐 1군을 10마리로 하여 항암제 CDDP 30 mg/kg 및 MMC 20 mg/kg를 각각 복강내 투여한 경우와 녹용 물추출물 100 mg/kg을 항암제 투여 2시간전에 경구투여한 실험군(Sample-I) 및 녹용 물추출물 100 mg/kg을 7일간 항암제 투여전에 전처치한 실험군(Sample-II)에 대하여 2주간 생존하는 동물로부터 사망곡선을 구하고 평균생존일수(MST)와 연명률(ILS)를 아래 식으로부터 산출하여 비교 관찰하였다.

MST(Medium servival time): 생존일수의 중앙치

ILS(Increase in MST over control): 연명률  
 $= (T/C-1) \times 100(\%)$

T: 처치군의 MST, C: 대조군의 MST

**항암제 CDDP 및 MMC 비치사량 투여시 체중변화 및 장기중량에 미치는 녹용 물추출물의 영향** - 생쥐 1군을 10마리로하여 항암제 CDDP 5.0 mg/kg 및 MMC 2.0 mg/kg을 각각 1회 복강내 투여한 대

조군과 항암제 투여 2시간 전에 녹용 물추출물을 경구투여한 실험군(Sample-I)와 녹용 물추출물을 7일간 항암제 투여전에 경구투여한 실험군(Sample-II)의 체중변화 및 장기중량의 변화를 비교관찰하였다. 체중의 측정은 항암제 투여일을 0일로 하여 2주간 7회 체중의 변화를 측정하였으며 장기중량의 측정은 항암제 투여 제 14일에 동물을 ether로 가볍게 마취시킨 후 상법에 따라 개복한 후 간장, 신장, 비장, 심장, 폐의 습식중량을 측정하여 비교 관찰하였다.

**항암제 CDDP의 신독성에 미치는 녹용 물추출물의 영향** - 흰쥐 1군을 6마리로 하여 CDDP 8.4 mg/kg을 1회 복강내 투여하였으며, CDDP투여 2시간 전에 녹용 물추출물을 경구투여한 실험군(Sample-I)와 녹용 물추출물을 7일간 항암제 투여전에 경구투여한 실험군(Sample-II)에 대하여 항암제 투여 후 5일째에 심장채혈하여 상법에 따라 3,000 rpm에서 30분간 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 혈청중 GOT 및 GPT활성도와 BUN 및 creatinine의 함량을 측정하였다.

**혈청중 transaminase(GOT와 GPT) 활성도의 측정** - 혈청중 GOT와 GPT 효소활성도의 측정은 Reitman과 Frankel의 방법<sup>21)</sup>에 따라 GOT·GPT kit시약(아산제약주식회사, 서울)을 사용하여 측정하였다.

**혈청중 blood urea nitrogen(BUN) 함량의 측정** - 혈청중 BUN 함량의 측정은 Urease-Indophenol법<sup>22)</sup>에 따라 kit시약(아산제약주식회사, 서울)을 사용하여 측정하였다.

**혈청중 creatinine 함량의 측정** - 혈청중 creatinine함량은 Jaffe법<sup>23)</sup>을 이용하여 creatinine kit시약(아산제약주식회사, 서울)을 사용하여 측정하였다.

**항암제 MMC의 혈액학적 부작용에 대한 녹용 물추출물의 영향** - 흰쥐 1군을 6마리로 하여 MMC 7.5 mg/kg을 1회 복강내 투여하였으며, MMC투여 2시간 전에 녹용 물추출물을 경구투여한 실험군(Sample-I)와 녹용 물추출물을 7일간 항암제 투여전에 경구투여한 실험군(Sample-II)에 대하여 항암제 투여 후 5일째에 심장채혈하여 RBC, WBC 등 혈액학적 검사를 행하여 비교관찰하였다.

**혈액중 WBC 및 RBC의 측정** - WBC의 측정은 혈액을 WBC pipette으로 0.5 눈금까지 정확하게 취하고 Turk's WBC 희석액(glacial acetic acid 3 ml,

1v/v% aqueous gentiana violet 1 ml, 증류수 100 ml)으로 20배 정확히 희석하여 counting chamber에 채우고 microscopic method에 따라 WBC를 계수하였다. 또한 RBC의 측정은 혈액을 RBC pipette으로 0.5 눈금까지 정확하게 취하고 0.85% 식염수의 RBC 희석액으로 200배 정확하게 희석하여 counting chamber에 채우고 microscopic method에 의하여 RBC를 계수하여 비교 관찰하였다.<sup>24)</sup>

### 결 과

**항암제 CDDP 및 MMC의 LD<sub>50</sub>에 대한 녹용 물추출물의 효과** - 생쥐의 CDDP 및 MMC의 LD<sub>50</sub>에 대한 녹용 물추출물의 효과를 Table I에 제시하였다. 즉 CDDP 단독 복강내 투여시의 LD<sub>50</sub>는 21.75 mg/kg이었으며 녹용과 CDDP를 병용투여한 경우 녹용 1회 투여한 Sample-I의 LD<sub>50</sub>는 24.0 mg/kg, 녹용을 1주일간 전처치한 Sample-II는 20.5 mg/kg을 보여 1회 녹용 물추출물을 전처치한 실험군에서 LD<sub>50</sub>가 높아짐을 관찰할 수 있었다. 또한 MMC 단독 복강내 투여시의 LD<sub>50</sub>는 12.6 mg/kg이었으며 녹용과 MMC를 병용투여한 경우 녹용 1회 투여한 Sample-I LD<sub>50</sub>는 17.5 mg/kg, 녹용을 1주일간 전처치한 Sample-II는 15.0 mg/kg을 보여 MMC 단독투여군에 비하여 녹용 물추출물과의 병용투여한 실험군에서 각각 LD<sub>50</sub>가 높아짐을 관찰할 수 있었다.

**항암제 CDDP의 치사량 투여에서 생존률에 미치는**

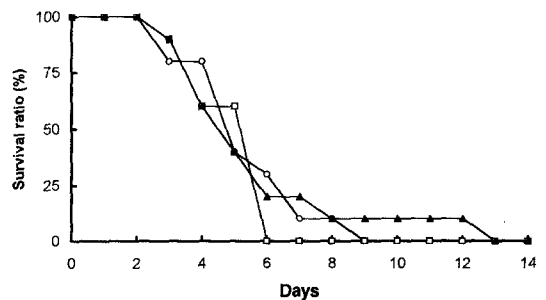
**Table I.** Combination effects of velvet antler water extract and CDDP/MMC on LD<sub>50</sub> of CDDP and MMC in mice

| Groups                    | LD <sub>50</sub><br>(mg/kg, i.p.) | Increment<br>(%) |
|---------------------------|-----------------------------------|------------------|
| <i>cis</i> -Platin (CDDP) | 21.7                              | -                |
| Sample I+CDDP             | 24.0                              | 10.6             |
| Sample II+CDDP            | 20.5                              | -                |
| Mitomycin C (MMC)         | 12.3                              | -                |
| Sample I+MMC              | 17.5                              | 42.3             |
| Sample II+MMC             | 15.0                              | 22.0             |

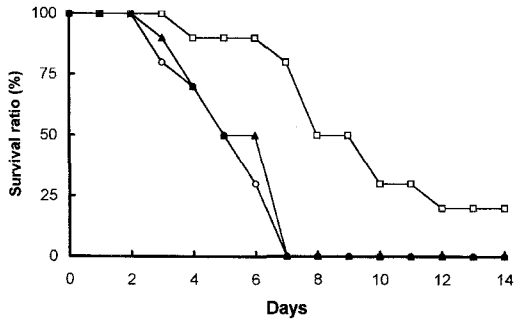
Sample I: 100 mg/kg of velvet antler water extract treated once and CDDP/MMC treated group. Sample II: 100 mg/kg of velvet antler water extract treated for 1 week and CDDP/MMC treated group.

**녹용 물추출물의 효과** - 생쥐를 이용하여 CDDP 30 mg/kg 및 MMC 20 mg/kg을 각각 복강내에 투여하고 각각 생쥐의 생존률을 CDDP/MMC 투여 2주간 동안 관찰하여 그 결과를 Fig. 1과 Fig. 2에 제시하였다. CDDP 단독투여한 대조군에서는 CDDP투여 제 3일부터 현저한 사망률을 보이고 있으며 녹용 물추출물의 1주일간 전처치군 Sample-II 및 1회 투여군 Sample-I 모두 대조군과 유사한 생존율을 나타내고, 각각 연명률(ILS)을 산출한 바 -7.3%와 5.4%로 각 검체 공히 CDDP 치사량 투여로 인한 사망에 별다른 영향을 주지 못하였다(Fig. 1). MMC 치사량 단독투여한 대조군에서는 MMC투여 제 3일부터 현저한 사망률을 보이고 있으며 제 7일에는 모든 생쥐가 사망함을 보여 주었다. 녹용 물추출물을 1주일간 전처치한 Sample-II는 MMC 단독 투여한 대조군과 유사한 경향을 보여 주었으나 녹용 물추출물을 MMC 처치 2시간 전에 투여한 Sample-I은 현저한 생존률 감소의 효과를 보여 높은 생존율을 나타냄을 알 수 있었다. 특히, 제 7일에는 대조군에서 100% 사망률을 보인 반면에 Sample-I에서는 80%의 사망률이 인정되었고, 제 14일에서는 20%의 사망률을 나타내었다(Fig. 2). 그리고 연명률(ILS)을 산출한 바 Sample-I 및 Sample-II 각각 63.6%와 20.0%로 나타내어 녹용 물추출물과 병용투여로 MMC의 독성을 감소시킴을 알 수 있었다.

**항암제 CDDP 및 MMC 비치사량 투여시 체중증가에 대한 녹용 물추출물의 효과** - 생쥐를 이용하여

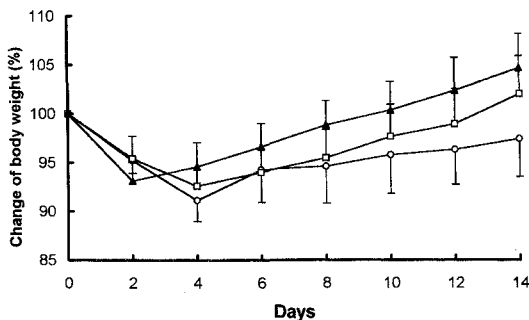


**Fig. 1.** Effect of velvet antler water extract on toxicity of *cis*-platin (CDDP) at a lethal dose of 30 mg/kg in mice. O-O: Control group (CDDP treated group), □-□: Sample I (100 mg/kg of velvet antler water extract treated once and CDDP treated group), ▲-▲: Sample II (100 mg/kg velvet antler water extract treated for 1 week and CDDP treated group).

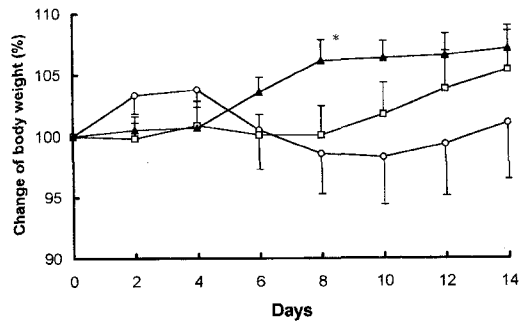


**Fig. 2.** Effect of velvet antler water extract on toxicity of mitomycin C (MMC) at a lethal dose of 20 mg/kg in mice. O-O: Control group (MMC treated group), □-□: Sample I (100 mg/kg of velvet antler water extract treated once and MMC treated group), ▲-▲: Sample II (100 mg/kg velvet antler water extract treated for 1 week and MMC treated group).

CDDP 5 mg/kg 및 MMC 5 mg/kg을 각각 복강내에 투여하고 각각 생쥐의 체중증가에 미치는 효과를 항암제 투여 2주 동안 관찰하여 그 결과를 Fig. 3과 Fig. 4에 제시하였다. CDDP 단독투여한 대조군에서는 CDDP투여 제 2일 이후부터 현저한 체중증가의 억제를 보이고 있으며 제 4일에 가장 낮은 체중감소를 나타내며 서서히 체중증가를 보이나 전실험기간중에 정상군의 체중으로 회복되지는 못하였다. 반면에 검역 녹용 물추출물의 1주일간 전처치한 실험군에서는 CDDP투여 제 2일에 가장 낮은 체중감소를 보이나 서서히 회복되어 제 8일에는 정상체중



**Fig. 3.** Effect of velvet antler water extract on change of body weight caused by *cis*-platin (CDDP) at a non-lethal dose of 5 mg/kg in mice. O-O: Control group (CDDP treated group), □-□: Sample I (100 mg/kg of velvet antler water extract treated once and CDDP treated group), ▲-▲: Sample II (100 mg/kg of velvet antler water extract treated for 1 week and CDDP treated group).



**Fig. 4.** Effect of velvet antler water extract on change of body weight caused by mitomycin C (MMC) at a non-lethal dose of 5 mg/kg in mice. O-O: Control group (MMC treated group), □-□: Sample I (100 mg/kg of velvet antler water extract treated once and MMC treated group), ▲-▲: Sample II (100 mg/kg of velvet antler water extract treated for 1 week and MMC treated group). \*: Statistically significance compared with control data (\*:  $p < 0.05$ ).

에 이르고 정상군의 체중증가와 유사한 경향을 보였다. 또한 녹용 1회 투여한 실험군에서는 대조군과 유사한 경향을 보이지만 제 10일 이후에는 현저한 체중증가효과를 나타냄을 알 수 있었다(Fig. 3). MMC 단독투여한 대조군에서는 MMC투여 제 4일 이후부터 현저한 체중감소를 보이고 있으며 지속적으로 체중감소를 관찰할 수 있었으며 제 12일부터 서서히 회복되었다. 녹용 물추출물의 1주일 전처치한 Sample-II에서는 MMC 투여 제 4일부터 체중증가를 보이고 있으며 지속적으로 체중이 증가됨을 알 수 있었다. 그리고 항암제 투여 2시간전에 녹용 물추출물을 투여한 Sample-I에서는 체중감소를 보이며, 제 8일부터는 서서히 체중증가를 나타내는 경향을 보여 주었다(Fig. 4).

**항암제 CDDP 및 MMC 비치사량 투여시 장기증량에 대한 녹용 물추출물의 효과** - 생쥐를 이용하여 CDDP 5 mg/kg 및 MMC 5 mg/kg을 각각 복강내에 투여하고 2주 후에 각각 생쥐를 ether로 가볍게 마취한 후 상법에 따라 비장, 신장, 간, 심장 및 폐장을 적출하여 습식증량을 측정하여 항암제 비치치 정상군과 비교하여 장기증량에 미치는 결과 Table II 및 Table III에 제시하였다. CDDP 처치 대조군의 비장 증량은 정상군에 비하여  $p < 0.01$ 의 유의한 감소를 보여 주었으며, 녹용 물추출물 1회 투여군에서는  $84.3 \pm 3.0$  mg/10 g으로 대조군에 비하여 감소를

**Table II.** Effect of velvet antler water extract on organ weights after administration of CDDP at a non-lethal dose of 5 mg/kg in mice

| Groups    | Number of animals | Organ weight (mg/10 g)  |                          |                          |          |                          |
|-----------|-------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|--------------------------|
|           |                   | Spleen                  | Kidney                   | Liver                    | Heart    | Lung                     |
| Normal    | 10                | 116.6±10.8              | 189.2±13.8               | 760.1±39.7               | 67.0±2.5 | 107.4±10.3 <sup>a)</sup> |
| Control   | 10                | 76.9± 4.7 <sup>##</sup> | 149.0± 6.9 <sup>§</sup>  | 613.5±18.1 <sup>##</sup> | 66.4±3.8 | 79.4± 2.7 <sup>§</sup>   |
| Sample-I  | 10                | 84.3± 3.0               | 166.2± 3.9 <sup>*</sup>  | 725.1±35.8 <sup>*</sup>  | 65.3±4.0 | 92.1± 3.6 <sup>*</sup>   |
| Sample-II | 10                | 89.4± 2.9 <sup>*</sup>  | 175.0± 5.4 <sup>**</sup> | 785.2±56.5 <sup>**</sup> | 65.8±4.0 | 94.4± 5.7 <sup>*</sup>   |

<sup>a)</sup> Mean±standard error. Normal: CDDP untreated group, Control: CDDP treated group, Sample I: 100 mg/kg of velvet antler water extract treated once and CDDP treated group, Sample II: 100 mg/kg of velvet antler water extract treated for 1 week and CDDP treated group. <sup>§</sup>: Statistically significance compared with normal data (<sup>§</sup>: p<0.05 and <sup>##</sup>: p<0.01). <sup>\*</sup>: Statistically significance compared with control data (<sup>\*</sup>: p<0.05 and <sup>\*\*</sup>: p<0.01)

**Table III.** Effect of velvet antler water extract on organ weights after administration of MMC at a non-lethal dose of 5 mg/kg in mice

| Groups    | Number of animals | Organ weight (mg/10 g)   |                          |                          |          |                          |
|-----------|-------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------|--------------------------|
|           |                   | Spleen                   | Kidney                   | Liver                    | Heart    | Lung                     |
| Normal    | 10                | 116.6±10.8               | 189.2±13.8               | 760.1±39.7               | 67.0±2.5 | 107.4±10.3 <sup>a)</sup> |
| Control   | 10                | 59.6± 5.0 <sup>###</sup> | 155.1± 7.2 <sup>§</sup>  | 664.2±21.8 <sup>§</sup>  | 65.6±3.5 | 80.3± 3.9                |
| Sample-I  | 10                | 72.1± 5.2                | 189.9±10.1 <sup>*</sup>  | 742.1±20.7 <sup>*</sup>  | 65.2±3.7 | 77.5± 4.0                |
| Sample-II | 10                | 83.4± 4.9 <sup>**</sup>  | 194.6± 6.1 <sup>**</sup> | 749.9±18.0 <sup>**</sup> | 65.1±2.0 | 82.7± 4.0                |

<sup>a)</sup> Mean±standard error. Normal: MMC untreated group, Control: MMC treated group, Sample I: 100 mg/kg of velvet antler water extract treated once and MMC treated group, Sample II: 100 mg/kg of velvet antler water extract treated for 1 week and MMC treated group. <sup>§</sup>: Statistically significance compared with normal data (<sup>§</sup>: p<0.05 and <sup>###</sup>: p<0.001). <sup>\*</sup>: Statistically significance compared with control data (<sup>\*</sup>: p<0.05, <sup>\*\*</sup>: p<0.01 and <sup>\*\*\*</sup>: p<0.001).

억제시키는 경향을 보여 주었으나 녹용 물추출물 1주일 전처치 실험군에서는 89.4±2.9 mg/10 g으로 p<0.05의 유의한 감소억제효과를 보여 주었다. 신장 중량에 대해서는 CDDP 비처치 정상군에 비하여 CDDP 처치 대조군에서 p<0.05의 유의한 중량의 감소를 보여 주었으며, 검액 녹용 물추출물 1회 투여군 및 1주일 전처치 실험군에서는 각각 166.2±3.9 mg/10 g과 175.0±5.4 mg/10 g으로 p<0.05와 p<0.01의 유의한 신장중량의 감소를 억제시킴을 알 수 있었다. 간장 중량에 대해서 CDDP 비처치 정상군에 비하여 CDDP 처치 대조군에서는 p<0.05의 유의한 감소를 보여 주었으며, 검액 녹용 물추출물 1회 투여군과 1주일 전처치 실험군에서는 각각 725.1±35.8 mg/10 g과 785.2±56.5 mg/10 g으로 p<0.05와 p<0.01의 유의한 감소억제효과를 나타내었다. 또한 폐중량에 대해서는 CDDP 비처치 정상군에 비하여 CDDP 처치 대조군에서는 p<0.05의 유의성이 있는 감소효과를 보여 주었으며, 검액 녹용 물추출물 1회 투여군과 1주일 전처치 실험군에서는 각각

p<0.05의 유의한 감소억제효과를 관찰할 수 있었다. 반면에 심장 중량에 대해서는 CDDP 비처치 정상군에 비하여 처치 대조군에서는 다소 중량을 감소시키는 경향을 보이나 유의차는 인정되지 않았으며 검액의 처치에 의해서도 대조군에 비하여 별다른 차이가 인정되지 않았다(Table II).

MMC 처치 대조군의 비장 중량은 59.6±5.0 mg/10 g으로 정상군에서 116.6±10.8 mg/10 g에 비하여 p<0.001의 유의한 감소를 보여 주었으며, 녹용 물추출물 1회 투여군에서는 72.1±5.2 mg/10 g으로 대조군에 비하여 감소를 억제시키는 경향을 보여 주었으나 통계적으로 유의차는 인정되지 않았다. 반면에 녹용 물추출물 1주일 전처치 실험군에서는 83.4±4.9 mg/10 g으로 p<0.01의 유의한 감소억제효과를 보여 주었다. 신장 중량에 대해서는 MMC 비처치 정상군에 비하여 MMC 처치대조군에서 p<0.05의 유의한 중량의 감소를 보여 주었으며, 검액 녹용 물추출물 1회 투여군 및 1주일간 전처치 실험군에서는 각각 189.9±10.1 mg/10 g과 194.6±6.1 mg/10

g으로  $p<0.05$ 와  $p<0.001$ 의 유의한 신장중량의 감소를 억제시킴을 알 수 있었다. 간장 중량에 대해서 MMC 비치치 정상군에 비하여 MMC 처치대조군에서는  $p<0.05$ 의 유의한 감소를 보여 주었으며, 검액 녹용 물추출물 1회 투여군과 1주일간 전처치 실험군에서는 각각  $742.1\pm 20.7$  mg/10 g과  $749.9\pm 18.0$  mg/10 g으로  $p<0.05$ 와  $p<0.01$ 의 유의한 감소억제효과를 나타내었다. 반면에 심장 및 폐장의 중량에 대해서는 MMC 비치치 정상군에 비하여 처치대조군에서는 다소 중량을 감소시키는 경향을 보이나 유의차는 인정되지 않았으며 검액의 처치에 의해서도 대조군에 비하여 별다른 영향을 주지 못함을 알 수 있었다(Table III).

**항암제 CDDP 신독성 부작용에 대한 경감효과** - 흰쥐에 CDDP를 투여한 후 혈청중 transaminase 효소활성도와 creatinine 및 BUN함량에 미치는 효과를 Table IV과 Table V에 제시하였다. Table IV에 제시한 바와 같이 혈청 중 GOT 효소활성도에 대해서는 정상군에 비하여 CDDP를 투여한 대조군에서는 유의하게 증가됨을 알 수 있었으나 Sample-I 및 Sample-II에서는 다소 억제하는 경향을 보이나 통계적으로 유의차는 인정되지 못하였다. 그리고 GPT 효소활성도에 대해서는 대조군에서는 정상군에 비하여 다소 증가하는 경향을 보이나 통계적으로 유의성이 있는 증가는 인정되지 못하였고 검액 투여군에서는 대조군에 비하여 다소 억제시키는 경향을 보여 주었다.

신장독성의 지표로 혈청 중 creatinine 함량과

**Table IV.** Effect of velvet antler water extract on serum transaminase activities after administration of CDDP 8.40 mg/kg in rats

| Groups    | Number of animals | GOT (Karmen unit)       | GPT (Karmen unit)      |
|-----------|-------------------|-------------------------|------------------------|
| Normal    | 6                 | 170.0± 5.7              | 96.0±4.3 <sup>a)</sup> |
| Control   | 6                 | 207.6±11.9 <sup>#</sup> | 110.4±6.0              |
| Sample-I  | 6                 | 188.0± 4.9              | 109.0±8.0              |
| Sample-II | 6                 | 187.0± 3.4              | 102.6±1.9              |

<sup>a)</sup> Mean±standard error. Normal: CDDP untreated group, Control: CDDP treated group, Sample I: 100 mg/kg of velvet antler water extract treated once and CDDP treated group, Sample II: 100 mg/kg of velvet antler water extract treated for 1 week and CDDP treated group. <sup>#</sup>: Statistically significance compared with normal data (<sup>##</sup>:  $p<0.001$ )

BUN 함량을 측정하였다. 혈중 creatinine 함량은 CDDP만을 투여한 대조군은  $3.4\pm 0.3$  mg/dl로 정상군의  $2.1\pm 0.1$  mg/dl에 비하여  $p<0.01$ 의 유의한 상승을 보여 주었으며 검액 Sample-II에서는  $2.6\pm 0.1$  mg/dl로 과  $p<0.05$ 의 유의한 상승억제효과를 보여 주었으며 Sample-I에서는 다소 억제시키는 경향을 보이나 통계적으로 유의차는 인정되지 못하였다. 그리고 혈중 BUN함량에 대해서는 대조군에서는 정상군에 비하여  $p<0.001$ 의 유의한 상승을 보여 주었으며 Sample-I 및 Sample-II에서는 각각  $p<0.01$ 과  $p<0.05$ 의 유의한 상승억제효과를 관찰할 수 있었다(Table V).

**항암제 MMC의 혈액학적 부작용에 대한 경감효과**

- 흰쥐를 이용하여 MMC 7.5 mg/kg을 복강내에 투여하고 녹용 물추출물 처치군 Sample-I 및 Sample-II에서 혈액중 WBC와 RBC에 미치는 실험결과를 Table VI에 제시하였다. MMC만을 투여한 대조군의 혈액중 WBC는 정상군의  $8.3\times 10^3/mm^3$ 에 비하여  $3.6\times 10^3/mm^3$ 로  $p<0.001$ 의 유의한 감소를 보여 주었으며, 검액 처치군 Sample-I 및 Sample-II에서는 각각  $6.8\times 10^3/mm^3$ 과  $7.3\times 10^3/mm^3$ 로 대조군에 비하여 각각  $p<0.01$ 과  $p<0.001$ 의 유의성이 있는 감소억제효과가 인정되었다. 또한 RBC에 대해서도 정상군의  $8.1\times 10^6/mm^3$ 에 비하여 MMC만을 투여한 대조군에서는  $6.4\times 10^6/mm^3$ 로  $p<0.01$ 의 유의성이 있는 감소효과를 나타내었고, 검액 투여군

**Table V.** Effect of velvet antler water extract on creatinine and blood urea nitrogen (BUN) contents after administration of CDDP 8.40 mg/kg in rats

| Groups    | Number of animals | Creatinine contents (mg/dl) | Blood urea nitrogen contents (mg/dl) |
|-----------|-------------------|-----------------------------|--------------------------------------|
| Normal    | 6                 | 2.1±0.1                     | 26.8± 0.4 <sup>a)</sup>              |
| Control   | 6                 | 3.4±0.3 <sup>##</sup>       | 107.4±10.6 <sup>#</sup>              |
| Sample-I  | 6                 | 2.8±2.2                     | 61.5± 8.4 <sup>*</sup>               |
| Sample-II | 6                 | 2.6±0.1 <sup>*</sup>        | 75.8± 6.0 <sup>*</sup>               |

<sup>a)</sup> Mean±standard error. Normal: CDDP untreated group, Control: CDDP treated group, Sample I: 100 mg/kg of velvet antler water extract treated once and CDDP treated group, Sample II: 100 mg/kg of velvet antler water extract treated for 1 week and CDDP treated group. <sup>#</sup>: Statistically significance compared with normal data (<sup>##</sup>:  $p<0.01$ ). <sup>\*</sup>: Statistically significance compared with control data (<sup>\*</sup>:  $p<0.05$  and <sup>\*\*</sup>:  $p<0.01$ ).

**Table VI.** Effect of velvet antler water extract on hematological values after administration of MMC 7.5 mg/kg in rats

| Groups    | Number of animals | WBC ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) | RBC ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ ) |
|-----------|-------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Normal    | 6                 | 8.3 $\pm$ 0.2                     | 8.1 $\pm$ 0.5 <sup>a)</sup>       |
| Control   | 6                 | 3.6 $\pm$ 0.3 <sup>###</sup>      | 6.4 $\pm$ 0.4 <sup>†</sup>        |
| Sample-I  | 6                 | 6.8 $\pm$ 0.6 <sup>**</sup>       | 7.7 $\pm$ 0.5 <sup>*</sup>        |
| Sample-II | 6                 | 7.3 $\pm$ 0.4 <sup>***</sup>      | 8.2 $\pm$ 0.2 <sup>*</sup>        |

<sup>a)</sup> Mean $\pm$ standard error. Normal: MMC untreated group. Control: MMC treated group. Sample I: 100 mg/kg of velvet antler water extract treated once and MMC treated group. Sample II: 100 mg/kg of velvet antler water extract treated for 1 week and MMC treated group. <sup>†</sup>: Statistically significance compared with normal data (<sup>†</sup>: p<0.05 and <sup>###</sup>: p<0.001). <sup>\*</sup>: Statistically significance compared with control data (<sup>\*</sup>: p<0.05, <sup>\*\*</sup>: p<0.01 and <sup>\*\*\*</sup>: p<0.001).

Sample-I 및 Sample-II에서 각각  $7.7 \times 10^6/\text{mm}^3$ 과  $8.2 \times 10^6/\text{mm}^3$ 로 각각 p<0.05와 p<0.01의 유의한 감소역제효과가 있음을 알 수 있었다(Table VI).

## 고찰 및 결론

최근 암 치료에 있어서 화학요법제의 가치는 매우 높으나 골수억제, 신장기능장애나 소화관 장애 등 강한 부작용은 적절한 약용량의 투여를 곤란하게 함으로써 만족할 만한 항종양효과를 얻지 못하게 하고 있다.

항암제 독성을 경감시켜 dose-limiting side effect를 줄이기 위한 여러 가지 방법이 시도되고 있다. 그 중에서 임상적으로 이용되고 있는 방법으로는 수분부하(hydration)나 이노제 mannitol 또는 furosemide 등의 투여에 의한 항암제의 신장독성 경감 효과에 주목하고 있다.<sup>25-27)</sup> 그러나, 여전히 CDDP와 같은 항암제의 신장 독성을 만족할 만하게 경감시킬 수 있는 충분한 방법은 없고, 반면에 신독성의 경감과 더불어 CDDP의 항암효과가 감소되는 경우도 있는 것으로 알려져 있다.<sup>28)</sup> 근래에 한방제제의 임상응용이 높아가고 있으며 안전성이 높다고 하는 점에서도 높게 평가되고 있으며 십전대보탕 등 수종의 한방약물이 CDDP의 부작용의 감소는 물론 항암활성 증가효과를 나타낸다는 보고가 있다.<sup>1,10-12,29)</sup>

따라서 한약제제중 자양강장의 목적으로 사용하는

약물들이 항암제 사용시 발현되는 부작용의 경감목적으로 이용되고 있는 점에 착안하여 보양약(補陽藥)으로써 온신보양(溫腎補陽), 강근골(強筋骨), 건위, 생정보혈(生精補血)하는 효능이 있는 녹용을 선정하였다. 녹용 물추출물과 항암제 CDDP 및 MMC와 병용투여시에 항암제가 나타내는 부작용의 지표로써 항암제의 급성독성, 치사량 항암제 처치시의 사망곡선에 미치는 영향, 비치사량 투여시 체중변화 및 장기중량에 미치는 영향, 혈액 및 혈청학적 독성에 미치는 영향 등에 관한 실험결과를 고찰한 바 다음과 같다.

우선 항암제 독성의 지표로 생쥐의 급성독성에 대한 녹용 물추출물의 영향을 검토하고자 생쥐에 녹용 물추출물을 처치하고 항암제 CDDP 및 MMC를 복강내 처치한 경우 각각 항암제의 LD<sub>50</sub>를 산출한 바 녹용 물추출물 1회 경구투여한 실험군에서 CDDP 및 MMC LD<sub>50</sub>에 대해서 단독처치군에 비하여 10.6% 및 42.3% 각각 현저하게 상승시킴이 인정되었고, 1주일간 전처치한 실험군에서는 CDDP LD<sub>50</sub>에는 별다른 영향을 주지 못하였으나 MMC LD<sub>50</sub>는 22.0% 상승시켰다.

생쥐에 치사량의 항암제 CDDP 및 MMC를 복강내에 처치시 사망곡선에 미치는 녹용 물추출물의 영향을 검토하였다. 즉 녹용 물추출물을 전처치한 후 항암제 CDDP 30 mg/kg 및 MMC 20 mg/kg을 생쥐의 복강내에 투여하여 경시적으로 생쥐의 생존률을 산출하여 비교고찰하였다. CDDP 처치시 대조군에서는 항암제 처치 9일에 모든 동물이 사망하였으며 녹용 물추출물 1회 전처치한 실험군에서는 별다른 영향을 주지 않았고, 1주일간 전처치한 실험군에서는 항암제 투여 9일에서 20%의 생존률이 인정되었다. 또한 MMC 처치시 대조군에서는 항암제 처치 7일에 모든 동물이 사망하였으며 녹용 물추출물 1주일간 전처치 실험군에서는 대조군에 비하여 별다른 변화를 관찰할 수 없었으나 1회 전처치한 실험군에서는 지속적인 생존률을 보이며 항암제 처치 7일에서 80%의 생존률이 인정되었다.

일반적으로 항암제의 부작용 중 하나가 현저한 체중감소이므로 녹용 물추출물 처치로 체중 변화에 대한 영향을 검토하였다. 생쥐에 비치사량의 항암제 CDDP 및 MMC 투여시 체중 증가억제를 나타내었으며, 녹용 물추출물 전처치시에는 다소 체중 증가



억제효과가 개선됨을 보여 주었고, MMC 처치시 대조군에 비하여 녹용 물추출물 1주일간 전처치한 실험군에서는 항암제 투여 제 7일에서 유의한 체중증가효과가 인정되었다. 또한 항암제 투여 제 14일에 장기를 적출하여 장기중량을 측정한 바 항암제 CDDP 비치사량 투여군에서는 비장, 간장, 폐 및 신장의 장기중량은 유의하게 감소되었으며 녹용 물추출물 1주일간 전처치한 실험군에서는 유의한 비장, 간장, 신장 및 폐 중량 감소억제효과가 인정되었고 1회 전처치한 실험군에서는 신장, 간장 및 폐장 중량 감소를 유의하게 억제시켰다. MMC 비치사량 처치시에는 비장, 신장 및 간장의 중량을 유의하게 감소시켰으며 녹용 물추출물 1주일간 전처치한 실험군에서는 대조군에 비하여 비장, 신장 및 간장 중량의 감소를 유의하게 억제시켰으며, 녹용 물추출물 1회 전처치한 실험군에서는 신장 및 간장 중량의 유의한 감소억제효과가 인정되었다.

CDDP는 DNA와 결합하여 DNA 합성 및 그에 따른 암세포의 분열을 저해하며, 고환암, 난소암, 방광암, 두경부암 등에 이용되고 있으며, 부작용으로는 신장 독성이며 그밖에 혈액학적, 위장관 및 ototoxicity 등 있고, 구토, 설사, 복통, 그리고 myelosuppression에 의한 적혈구, 백혈구, 혈소판 감소증 등이 알려져 있다.<sup>30,31)</sup> 따라서, 흰쥐에 CDDP를 처치하여 유발된 독성발현을 혈청중 transaminase 효소활성도 및 creatinine과 blood urea nitrogen(BUN) 함량을 지표로 하였다. CDDP와 녹용 물추출물의 병용투여시 혈청중 GOT와 GPT 활성도에 대해서는 CDDP만을 단독으로 투여한 대조군에 비하여 다소 감소시키는 경향을 보였다. 그리고, 신장 독성의 지표로 이용되는 혈청중 creatinine 및 BUN 함량에 대해서는 녹용 물추출물 1회 전처치한 실험군에서는 creatinine함량은 대조군에 비하여 다소 억제시켰으며, BUN 함량은 대조군에 비하여 42.7%의 유의한 상승억제효과가 인정되었다. 그리고, 1주일간 전처치한 실험군에서는 혈청중 creatinine 및 BUN 함량은 대조군에 비하여 각각 23.0%와 29.4%의 유의한 상승억제효과가 인정되어 항암제와 녹용 물추출물과의 병용투여로 부작용을 개선시키는 효과가 인정되었다.

Mitomycin C는 방선균의 일종인 *Streptomyces caespitosus*가 생산하는 항균성 항암물질로

선택적으로 DNA의 생합성만을 특이적으로 저해하여 강력한 항암작용을 나타내어 주로 위암, 자궁암, 악성 복막염, 유암, 간암, 폐암, 장암, 피부암, 췌장암 등에 널리 이용되고 있다. 반면에 항암제가 나타내는 일반적 부작용인 식욕부진, 오심, 구토 등 위기능장애 등이 발생되며 특히 백혈구감소증, 혈소판감소증, 출혈경향 등 혈액장애가 나타나기 때문에 혈액에 이상이 인정되는 경우에는 휴약 등 적당한 조치가 요구되는 등 사용에 한계가 있다.<sup>32)</sup> 흰쥐에 비치사량의 MMC를 주사한 후 혈액중의 WBC와 RBC를 측정한 바 정상군에 비하여 유의한 감소를 나타내었으며, 녹용 물추출물 1회 전처치한 실험군에서는 대조군에 비하여 각각 87.3%와 19.8%의 유의한 증가효과가 인정되었다. 또한 1주일간 전처치한 실험군에서는 대조군에 비하여 99.7%와 28.4%의 유의한 증가효과가 인정되었으며 거의 정상치로 회복되었다.

이러한 실험결과로 미루어 보아 항암제 CDDP와 MMC와 녹용 물추출물과의 병용투여로 항암제의 LD<sub>50</sub>를 상승이 인정되었으며, 항암제 비치사량 투여시 생존기간의 연장과 비치사량의 투여시 항암제가 나타내는 부작용이 경감됨이 인정되어 항암제와 녹용 물추출물의 병용투여로 항암제의 부작용을 경감시키는 작용기사와 유효성분을 계속 추구하고자 한다.

## 사 사

이 연구는 1995년도 뉴질랜드 New Zealand Game Industry Board(GIB)의 연구비 지원에 의하여 작성되었으며 이에 감사드립니다.

## 인용문헌

- Hasegawa, K., Fukunishi, H., Kiyoshige, K., Niya, T., Takemori, M., Nogi, M., Matsuura, Y. and Tatsumi, Y. (1994) Clinical usefulness of Kampo medicine(Nijin-yoei-to, Juzen-taiho-to) for side effects in gynecologic cancer chemotherapy -Effects on reducing side effects by CDDP in CAP therapy-. *J. Traditional Medicinen.* 11: 181-187.
- Aburada, M., Takeda, S., Ito, E., Nakamura, M. and Hosoya, E. (1983) Protective effects of Juzentaihoto, dried decoctum of 10 Chinese

- herbs mixture, upon the adverse effects of mitomycin C in mice. *J. Pharm. Dyn.* 6: 1000-1004.
3. Haranaka, K., Satomi, N., Sakurai, A., Haranaka, R., Okada, N. and Kobayashi, M. (1985) Antitumor activities and tumor necrosis factor producibility of traditional Chinese medicines and crude drugs. *Cancer Immunol. Immunother.* 20: 1-5.
  4. Haranaka, R., Kosoto, H., Hiramata, N., Hanawa, T., Hasegawa, R., Hyun, S. J., Nakagawa, S., Haranaka, K., Satomi, N., Sakurai, A., Yasukawa, K. and Takido, M. (1987) Antitumor activities of Zyuzen-taiho-to and Cinnamomi cortex. *J. Traditional Medicinen.* 4: 49-58.
  5. Shibuya, K., Satoh, M., Hasegawa, T., Nagayama, A. and Imura, N. (1987) Protective effect of Chinese medicines on toxic side effects of cis-diamminedichloroplatinum in Mice. *Yakugaku Zasshi*, 107(7): 511-516.
  6. Hosoya, E. and Yammamura, Y. (1988) Recent Advances in the pharmacology of Kampo medicines, 275. *Excerpta Medica*, Tokyo.
  7. Komiyama, K., Hirokawa, Y., Zhibo, Y., Umezawa, I. and Hata, T. (1988) Protective of chemotherapeutic activity by a Chinese herb medicine Juzen-Taiho-Toh. *Jpn. J. Cancer Chemother.* 15(5): 1715-1719.
  8. Osamu, T., Ijima, Yuichi, F., Shuji, F., Eikichi, H. and Mamoru, Y. (1989) Protective of chemotherapeutic activity by a chinese herb medicine Juzen-Taiho-To from the adverse effects of mitomycin C and cisplatin. *Jpn. J. Cancer Chemother.* 16(4): 1525-1532.
  9. Yokota, M., Sugiyama, K., Imamura, K. and Ichio, Y. (1991) Enhancement of anti-tumor effects of mitomycin C by Rokumi-gan. *J. Traditional Medicinen.* 8: 29-33.
  10. Sugiyama, K., Ueda, H., Ichio, Y. and Yokota, M. (1995) Improvement of cisplatin toxicity and lethality by Juzen-taiho-to in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 18(1): 53-58.
  11. Kim, N. J., Hong, N. D., Cho, C. K., Kim, J. S. and Baek, S. H. (1991) Studies on combined usage of combined preparation of crude drugs and anti-neoplastic drugs(I) -Alleviative effect of *Gamisamryungbaekchool-san* and cis-platin on the side actions of cis-platin-. *Kor. J. Pharmacogn.* 22(3): 197-206.
  12. Hong, N. D., Kim, J. W., Kim, N. J. and Kim, J. S. (1992) Studies on combined usage of combined preparation of crude drugs and anti-neoplastic drugs(II) -Alleviative effect of cis-platin and mitomycin C through combined usage of *Gamidaebo-Tang*-. *Kor. J. Pharmacogn.* 23(2): 89-95.
  13. 보건사회부 (1985) 대한약전의 한약(생약) 규격집, 74. 보건사회부, 서울.
  14. 허 준 (1979) 동의보감, 1128. 남산당, 서울.
  15. 이상인, 지형준 (1978) 대한약전의 한약(생약) 규격집 주해, 557. 한국메디칼인텍스사, 서울.
  16. Wang, B., Zhao, X., Qi, S., Kaneko, S., Hatori, M., Namba, T. and Nomura, Y. (1988) Effects of repeated administration of deer antler extract on biochemical changes related to aging in senescence-accelerated mice. *Chem. Pharm. Bull.* 36(7), 2587-2592.
  17. Wang, B., Zhao, X., Qi, S., Yang, X., Kaneko, S., Hatori, M., Namba, T. and Nomura, Y. (1988) Stimulating effect of deer antler extract on protein synthesis in senescence-accelerated mice *in vivo*. *Chem. Pharm. Bull.* 36(7), 2593-2598.
  18. Hatori, M., Yang, X., Kaneko, S., Nomura, Y. and Namba, T. (1989) Constituents of the pilose antler of *Cervus nippon* var. *mantchuricus*. *Shoyakugaku Zasshi*. 43(2), 173-176.
  19. 국립보건안전연구원 편 (1994) 국립보건안전연구원 업무요약집, 6. 보건안전연구원, 서울.
  20. 高木敬次郎, 小澤光 編 (1970) 藥物學實驗, 197. 南山堂, 東京.
  21. Reitman, S. and Frankel, S. (1957) A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic acid and glutamic pyruvic transaminase. *Am. J. Clin. Pathol.* 28: 56-60.
  22. Fawcett, J. K. and Scott, J. E. (1960) A rapid and precise method for the determination of urea. *J. Clin. Path.* 13: 156-159.
  23. Miller, B. F. and Dubos, S. K. (1937) Studies on the presence of creatinine in human blood. *J. Biol. Chem.* 121: 447-456.
  24. 서덕규, 나종석, 이건섭, 김철용 공편저 (1979) 혈액학 실기, 125-128. 고문사, 서울.
  25. Umeki, S., Watanabe, M., Yagi, S. and Soejima, R. (1988) Supplemental fosfomycin and/or steroids that reduce cisplatin induced nephrotoxicity. *Am. J. Med. Sci.* 297: 6-10.
  26. Hayes, M. D., Cvitkovic, E., Golbu, B. R.,

- Scheiner, E., Helson, L. and Krakoff, H. I. (1977) High dose *cis*-platinum diammine dichloride. Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 39: 1372-1381.
27. Naganuma, A., Satoh, M. and Imura, N. (1987) Prevention of lethal and renal toxicity of *cis*-diamminedichloro-platinum (II) by induction of metallothionein synthesis without compromising its anti-tumor activity in mice. *Cancer Res.* 47: 983-987.
28. 谷脇雅史, 横田昇平, 西田一弘, 津田昌一郎, 枝川潤一, 三澤信一, 阿夫達生 (1988) シスプラチンの腎毒性に對する次硝酸ヒスマスの豫防効果. 癌と化學療法. 15: 531-533.
29. Ikekawa, T., Feng, W., Maruyama, H. and Kawamura, H. (1991) Synergic effects of Kampo medicines and *cis*-dichlorodiammineplatinum (II) on Meth-A fibrosarcoma in BALB/c mice. 和漢醫藥學會誌 8: 89-95.
30. Brain, R., Ravi, J., Bhalla, B. and Mladek, J. (1980) Comparison of methods of evaluating nephrotoxicity of *cis*-platin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 27: 557-562.
31. Dobyán, D. C., Levi, J. and Jacobs, C. (1980) Mechanism of cisplatinum nephrotoxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 213: 551-556.
32. 堀岡正義, 福室憲治 編 (1983) 新開發醫藥品使覽 第3版, 1358-1389. 藥事時報社, 東京.

(1998년 4월 26일 접수)