

# 韓醫學界의 癌研究動向과 研究 戰略에 대한 研究

金 聖 勳

## ABSTRACT

Study on trends of cancer study in TKM and its research strategy in future

Sung-Hoon, Kim, Ph. D.

Oriental Medical College, Taejon University, Taejon 300-716, Korea

For the purpose of designing more successful cancer research, the strategy for cancer study in the field of Traditional Korean Medicine(TKM) during the 21th century was examined from the analysis of trends on cancer study in traditional korean medicine. The results were summarized as follows:

1. So far cancer research in TKM was chiefly done on cytotoxicity, side-effects by chemotherapy, tumor immunology, apoptosis, survival time with S-180 and pulmonary colonization assay and also clonogenic assay, cell adhesion assay, angiogenesis, cell-differentiation and side-effect by radiotherapy were partly performed.
2. It may be ideal that we should study synergistic effect between constituent drugs of prescriptions, tumor immunology, combined therapy between western and oriental medicines by reducing side-effect by radiotherapy and chemotherapy and antimetastasis according to the characteristics of oriental medicine chiefly and also supplement the studies on molecular biology, gene therapy, angiogenesis and signal transduction.
3. We had better do specific-field research in cooperation between oriental medical colleges and Korea Institute of Oriental Medicine(KIOM) as well as study a target cancers such as hepatic cancer, pulmonary cancer and gastric cancer more intensively than all cancers domestically.

4. Our country must keep communication with China having many clinical data, Taiwan chiefly doing the combined therapy between oriental and western medicines, Japan having done basic study actively on cancer.

Key words : trend of cancer study, TKM, specific field, future strategy.

## I. 緒 論

腫瘍이란 非正常的인 過剩發育으로 體内の 各部位에 擴散 浸潤되어, 正常 組織을 破壞하는 疾患으로 이중 惡性腫瘍을 흔히 癌이라 일컫으며<sup>1,2)</sup>, 現在 韓國人 疾病 死亡原因中 循環器 疾患에 이어 2位를 占하고 있다<sup>3)</sup>. 따라서 現代에 癌은 우리 人類가 克服해야 할 難治病중의 하나로 인식되어 東洋醫學과 西洋醫學에서 이의 克服을 위해 부단한 研究를 하고 있다.

癌의 治療로 西洋醫學에서는 外科處置, 放射線療法, 化學療法 및 免疫療法 等の 方法이 主로 活用<sup>4)</sup>되고 있는데, 그 中에서도 化學療法과 放射線療法은 治療後 骨髓造血臟器異常, 胃腸障礙, 脫毛 等の 各種 副作用<sup>5)</sup>을 招來하여, 效率인 癌治療에 있어 問題點으로 擡頭되고 있다.

韓醫學에서 癌은 《靈樞·刺節眞邪篇》<sup>6)</sup>에서 “筋瘤, 石瘤, 腸瘤” 등이 最初로 癌과 비슷한 內容으로 言及된 이래, 12世紀의 <衛濟寶書><sup>7)</sup>와 <仁齋直指附遺方論><sup>8)</sup>에서 “癌者上高下深 岩穴之狀 顆顆累垂...毒根深臧 穿孔透裏 男多發於腹 女則多發於乳 或項或肩或臂 外症令人昏迷”라고 하여, 癌이 岩石과 같으며 體内の 深部に 있는 嚴重한 疾病임을 暗示하고 있는데서 最初로 癌字가 言及되었고, 最近에는 이에 대한 治療法을 마련하기 위하여 臨床 및 實驗 研究가 활발히 進行되고 있다.

이와 같이 癌을 治療의 對象으로 삼는 것은 같지만, 研究 方法이 다른 西洋醫學과 東洋醫學間에 相互 長點을 把握하고, 有效한 結果를 導出할 可能性이 높은 研究方向을 設定하는 것이 時間과

經費를 節約하면서 最大의 研究結果를 얻을 수 있는 最善의 方法으로 여겨진다.

따라서 著者は 앞으로의 效果的인 癌研究方向을 提示하고자 우리나라 韓醫學界에서 지금까지의 수행되었던 實驗的 癌研究動向을 分析하였던 바 약간의 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

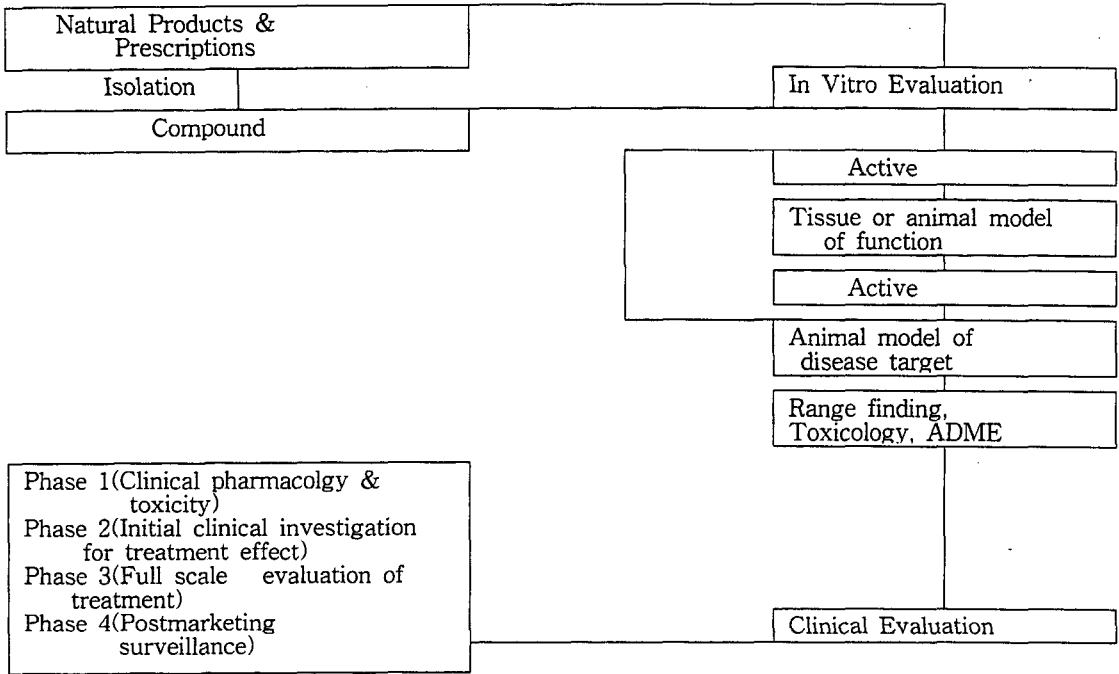
## II. 本 論

### 1. 傳統的 抗癌劑 開發 研究體系

天然物로부터 抗癌活性 物質을 찾고자하는 努力은 B.C. 1550년경부터 始作되었다<sup>1)</sup>. 그러나 科學的인 研究로서의 天然物과 그 類似體의 抗癌活性 物質 研究는 最近으로 Hartwell 等の podophyllotoxin과 誘導體의 研究<sup>2)</sup>로부터 始作되었으며, 1950년대 以後 活發히 進行되어 1960년에는 미국 암센터(NCI)에서 天然物에 대한 스크리닝이 始作되었다. 1968년까지 39,000種, 1980년까지 114,045種의 全世界 天然物을 收集하여 抗癌物質 檢索에 관한 研究가 行해졌다<sup>3)</sup>. Itokawa 等<sup>4)5)</sup>은 中國의 癌治療 處方에 主로 使用되고 있

1. Kingston, D.G., Samaranayake, G. and Ivey, C.A. : The chemistry of taxol, a clinically useful anticancer agent, *J. Nat. Prod.*, 53(1), 1-12 (1990).
2. Hartwell, J.L. and Schrecker, A.W. : Components of podophyllin V. The constitution of podophyllotoxin, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 2909-2916 (1951).
3. Suffness, M. and Douros, J. : Current status of the NCI plant and animal product program, *J. Nat. Prod.*, 45(1), 1-14 (1982).
4. Itokawa, H., Watanabe, K. and Mihashi, S. : Screening test for antitumor activity of crude grugs, *Shoyakugaku Zasshi*, 33, 95-102 (1979).
5. Itokawa, H., Watanabe, K., Mihara, S. and Takeya, K. :

Scheme 1. Cancer Research Flow Chart



는 生藥中 1次 實驗에서 112種과 2次 實驗에서 64種을 選別하여 sarcoma 180을 利用하여 抗癌活性을 檢索하였고, Kosuge 等<sup>6)</sup>은 韓方에서 治癌劑로 쓰이는 生藥 100種에 대하여 Ehrlich carcinoma 및 HeLa cell을 利用하여 抗癌活性을 檢索하였으며, 抗癌活性이 큰 生藥으로부터 活性成分을 單利하고, 作用機轉을 밝힘으로써 抗癌劑 開發에 기여하고 있다<sup>7)</sup>. 이러한 抗癌劑는 天然物에서 分離되거나 合成되는 것이 大部分이다. 一般的으로 韓藥 等 研究對象 藥物이 선정

되면 藥物을 多樣하게 抽出하고 이 物質을 利用하여 in vitro에서 스크리닝을 하고 여기서 有效한 分割을 利用하여 動物實驗을 하고 效果가 認定되면 有效한 compound를 單利한다. 이 compound를 利用하여 in vitro와 in vivo에서 效能을 檢索하고 또는 有效 compound의 유도체를 만들어 各種 實驗을 修行하며 藥物의 毒性實驗, 吸收, 分布, 代謝, 排泄 等を 檢定하고 臨床實驗에서 4단계에 이르는 평가를 거쳐 實用化한다(Scheme 1). 一般的인 癌研究 方法은 細胞毒性研究(cytotoxicity), 腫瘍免疫(tumor immunology), 生化學的 研究(biochemistry study), 分子生物學的 研究(molecular biology), apoptosis, 血管形成 沮害作用(antiangiogenesis), 發癌誘發因子研究(oncogen study) 및 細胞周期傳達(signal transduction), 細胞周期調節研究(cell cycle study), gene therapy 및 轉移豫防 等に 관한 研究가 주로 修行되고 있다.

Shoyakugaku Zasshi, 36, 145 (1979)

6. Kosuge, T., Yokota, M., Sugiyama, M., Okamoto, K., Saito, M. and Yamamoto, T. : Studies on Chinese medicines used for cancer. III. Cytotoxic constituent against HeLa cells in the fruit of *Trapa bispinosa* Roxb, *Yakugaku Zasshi*, 106(2), 183-185 (1986).
7. Itokawa, H. : Research on antineoplastic drugs from natural sources. Especially from higher plants, *Yakugaku Zasshi*, 108(9), 824-841 (1988).
8. Kinoshita, G., Nakamura, F. and Maruyama, T. : Immunological studies on polysacchride from crude drugs, *Shoyakugaku Zasshi*, 40, 325-332 (1986).

## 2. 韓國 韓醫學界의 癌研究動向과 實驗結果 分析

### (1) 韓國 韓醫學界의 癌研究動向

韓醫學界의 1990年以後 癌研究 動向을 살펴보면 細胞毒性研究<sup>9-26, 46, 47)</sup>는 總 20件으로 가장 많았고, 生命延長率 研究<sup>9, 10, 15, 21, 27, 31-36, 46, 72, 73)</sup>와 免疫反應研究<sup>11, 12, 16, 35, 37-44, 46, 47)</sup>(細胞性免疫, 體液性免疫, IL-2, IL-6, NK cell, NO)는 各 各 14件으로 모두 細胞毒性 研究에 이어 두 번째를 차지하였으며, 抗癌劑副作用 및 相乘作用 研究<sup>9, 10, 12, 23, 25, 32-34, 45)</sup>는 9件, 肺臟轉移研究<sup>13, 16, 27-29, 37)</sup>는 6件, 血小板凝集研究<sup>12, 13, 27, 28, 31)</sup>는 5建으로 나타났고, 細胞附着沮止研究<sup>12, 13, 27, 28)</sup> 放射線副作用研究<sup>27, 48-50)</sup>는 各 各 4件, clonogenic

assay<sup>28-30)</sup>는 3件, apoptosis(FACS)研究<sup>28,47)</sup>, 細胞分化誘導研究<sup>51, 52)</sup>는 各 各 2件, 分子生物學研究<sup>27)</sup>(topo-isomerase I assay, ladder apoptosis, PKC), 藥物間의 相乘作用研究<sup>15)</sup>(構成藥物間의 相乘作用), angiogenesis에 관한 研究<sup>28)</sup>는 各 各 1件에 不 過하였다(Table. 1).

以上의 研究結果를 綜合하면 지금까지 韓醫學界의 癌研究動向은 細胞毒性研究가 가장 많은 頻度를 차지하고, 抗癌劑副作用, 腫瘍免疫, apoptosis, S-180에 대한 生命延長率, B16-F0에 의한 肺臟轉移 等에 관한 研究가 주로 이루어 졌으며, 일부 clonogenic assay, 細胞附着沮止, angiogenesis 및 cell-differentiation, 放射線 副作用減少 等에 관한 研究도 修行되었음을 알 수 있다.

Table 1.

研究內容	件數	5	10	15	20	25
細胞 毒性					20	
生命延長率				14		
免疫反應				14		
抗癌劑副作用 및 相乘作用			9			
肺 臟 轉 移		6				
血 小 板 凝 集		5				
細胞附着沮止		4				
放射線副作用		4				
clonogenic assay		3				
apoptosis		2				
細胞分化誘導		2				
分子生物學(Topo,PKC etc)		1				
藥物間의 相乘作用		1				
angiogenesis		1				

## (2) 細胞毒性和 生命延長率研究

### 1) 概要

抗癌劑의 開發을 위해서는 우선 多樣한 癌柱에 대한 細胞毒성을 스크리닝하는 方法이 多用되고 있다. 癌柱는 in vitro에서 사람의 各種部位(colon, lung, ovary, kidney 및 brain)의 암주와 黑色腫(melanoma) 및 白血病癌(leukemia) 등이 使用되고 있다. 細胞毒性的 測定方法은 short-term assay로 dye exclusion techniques, tritiated thymidine uptake, MTT assay, SRB assay 등이 活用되고, long-term assay는 clonogenic assay가 修行되고 있다. 이를 간술하면 dye-exclusion assay는 typan blue로 암주를 염색하여 현미경상에서 hemacytometer로 살아있는 암주를 세는 方法이고, tritiated thymidine uptake는 살아있는 암주에 의한  $H^3$ 의 incorporation을 측정하는 것이며, MTT assay는 MTT시약(3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide)으로 염색하고 分光光度를 ELISA reader 등의 分光光度計를 利用하여 測定함으로써 間接적으로 細胞毒성을 評價하는 方法<sup>53, 54)</sup>이다. 最近에는 이 MTT assay가 細胞酸化力(cellular reductive capacity)이 一定하다는 가정하에 이루어지는 方法이지만 세포이온농도, 細胞周期變化 및 環境的 要因에 의해 誤差가 誘發될 수 있다고 하여 最近에는 MTT assay의 弱點을 補完하기 위해 細胞蛋白(cellular protein)을 染色하여 細胞毒성을 評價하는 SRB(sulforhodamine B) assay가 開發되어 活用되고 있는데 이는 plastic substratum에 잘 附着되는 fibroblast 암주에 더욱 效果的인 評價方法<sup>55, 56)</sup>으로 水溶性이고 安定되며 環境이나 代謝의 影響을 받지 않는 것이 長點이다. Long-term assay로는 clonogenic assay가 있는데 이는 附着細胞에는 one layer agar 배지, suspension cell에는 double layer agar 배지를 處理하고 7日에서 10日間 colony 數를 測定하여 細胞毒성을 評價하는 方法<sup>57)</sup>이다.

細胞延長率 研究는 대개 癌柱로 S-180, P388, L1210, B16-F0 등의 癌柱를 i.p., sc, i.v. 등으로 注射하고 대개 3주-4주에 生命延長率을 測定하는 方法으로 癌의 動物實驗으로 자주 利用되고 있다.

### 2) 研究結果 分析

미국 NCI(National Cancer Institute)에서는 항암제를 개발하기 위한 스크리닝에서 L1210 癌柱를 使用하였는데, 이 때 IC50이 植物抽出物에서  $20\mu\text{g/ml}$ 以下, 合成物이나 單利 compound에서는  $2.4-4.0\mu\text{g/ml}$  以下일 때 抗癌劑로 개발될 可能性이 있다고 規定<sup>58)</sup>하였는데, 閔<sup>80)</sup>은 L1210 癌柱에 대한 細胞毒性 檢索에서  $10\mu\text{g/ml}$ 以下の 有效한 細胞毒성을 보였던 單味 韓藥로 白花蛇舌草, 白豆寇, 羌活, 馬兜鈴, 香薷, 瞿麥子, 連翹, 梔子, 旋覆花, 苦楝皮, 薄荷, 虎杖根, 三稜, 玄蔘, 乾薑 등을 보고하였으며(Table. 2), 전술하였듯이 이밖에도 다양한 암주를 이용하여 單味韓藥의 세포독성을 檢索한 결과도 수차 보고되었다(Table 3, 3-1, 3-2).

지금까지 韓方處方을 利用한 細胞毒性 研究를 分析하면  $1,000\mu\text{g}(10^{-3}\text{g/ml})$ 의 高濃度에서 肺癰에 活用하는 桔梗湯<sup>72, 73)</sup>은 A549와 B16-F0에 대해 各各 85.4%(control%), 81%, 少陰人補中益氣湯<sup>12)</sup>은 A549와 B16-F0에 대해 60.4%와 70.4%, 加味地黃湯<sup>27)</sup>, 加味君子湯<sup>27)</sup> 및 加味君子地黃湯<sup>27)</sup>은 B16-F0에 대해 各各 80.4%, 83.4%, 10.11%, HT1080에 대해 86.6, 81.3%, 13.4%, SNU에 대해 79.1%, 87.5%, 54.8%, L1210에 대해 80.7%, 88.3%, 49.1%, A549에 대해 81%, 75%, 48%, SK-OV3에 대해 76%, 83%, 40%, SK-MEL-2에 대해 76%, 79%, 33%, XF498에 대해 76%, 86%, 51% 등으로, 加味消積白朮散<sup>28)</sup>은 A549, B16-F0 및 SNU에 대해 各各 51.2%, 50.2%, 47.9% 등으로 細胞生存率을 보여 加味君子地黃湯과 加味消積白朮散을 제외하는 大部分이 癌柱의 50%를 越

이는 效果濃度(ED50)이 1000 $\mu$ g/ml 以上이었다. 그러나 실제로 주목나무에서 분리한 taxol 은 ED50이 3.5 x 10<sup>-5</sup>  $\mu$ g/ml이며 기존의 모든 抗癌劑의 ED50이 1 $\mu$ g/ml 以下인 것으로 보아 韓方處方의 in vitro 細胞毒性은 대체로 單味 抗癌本草나 抗癌劑에 비하여 약한 것을 알 수 있다. 그러나 in vivo에서의 生命延長率(T/C%)은 반드시 抗癌劑開發을 위한 細胞毒性研究와 一致하는 것은 아니다. 예를 들면 生命年長率에서 細胞毒性이 강한 抗癌劑 cisplatin를 高濃度(10<sup>-2</sup>g)로 투여한 군(5 alive /10)에 비해 消積白朮散을 10mg농도로 單獨投與群(9 alive/10)에서 40%가량 生命延長效果를 보였으며<sup>34)</sup>, 本人의 實驗室에서 最近에 修行하였던 癌研究에서 여러 癌柱에 대한 細胞毒

性은 1000 $\mu$ g의 高濃度에서 清熱組와 清熱活瘀組가 細胞生存率이 10% 以下로 顯著하게 强하였지만, 氣組(加味四君子湯), 陰組(加味六味地黃湯) 및 氣陰瘀清組(加味君子地黃湯)는 細胞生存率이 80% 정도로 微弱하였다. 그러나 S-180에 대한 T/C%는 각각 123%, 138%, 142%, 143%, 158%로 도리어 補氣陰하는 補藥劑가 많이 함유되어 있는 氣組, 陰組, 氣陰瘀清組가 清熱組와 清熱活瘀組보다 우수하게 나타난 점은 시사하는 바가 크다. 이는 免疫을 增進하여 癌細胞 등에 대한 食食作用을 促進하는 것으로 “正氣存內 邪不可刊”이라는 韓醫學의 理論에 부합된다고 볼 수 있다. Clonogenic assay 研究로 南<sup>57)</sup>은 消積白朮散이 濃도에 依存的으로 S-180 癌柱에 대한 colony 形成을

Table 2. Cytotoxicity of benzene and methanol extract of several drugs against L1210 cell

藥物名	ED <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml)		藥物名	ED <sub>50</sub> ( $\mu$ g/ml)	
	Benzene ex.	Methanol ex.		Benzene ex.	Methanol ex.
良薑	>20.0	>20.0	旋覆花	9.9	>20.0
白豆蔻	7.9	6.9	燈心	>20.0	>20.0
白藜	>20.0	>20.0	海桐皮	>20.0	>20.0
白芷	>20.0	>20.0	烏藥	11.0	>20.0
羌活	4.2	>20.0	麥門冬	>20.0	>20.0
檳榔子	>20.0	6.8	枸杞子	7.1	>20.0
天南星	10.0	>20.0	王不留行	>20.0	>20.0
澤瀉	13.8	>20.0	苦楝皮	1.0	>20.0
馬兜鈴	7.1	>20.0	薄荷	9.3	>20.0
細辛	>20.0	>20.0	桑白皮	>20.0	>20.0
天門冬	>20.0	>20.0	猪苓	>20.0	>20.0
개비자	>20.0	>20.0	葛根	>20.0	>20.0
九折草	>20.0	>20.0	虎杖根	7.8	10.0
升麻	>20.0	>20.0	地榆	>20.0	>20.0
葳靈仙	14.0	>20.0	三稜	>20.0	18.5
山查子	>20.0	>20.0	玄參	1.6	3.3
蓬朮	>20.0	>20.0	韓信草	4.8	>20.0
瞿麥子	9.2	>20.0	防己	>20.0	>20.0
香薷	2.2	>20.0	苦參	14.4	>20.0
麻黃	10.2	16.3	寶豆	>20.0	>20.0
木賊	19.6	>20.0	藿香	>20.0	5.0
丁香	>20.0	>20.0	榔榆皮	>20.0	>20.0
連翹	2.4	6.7	蔓荊子	>20.0	>20.0
梔子	7.4	>20.0	乾薑	3.5	>20.0
白果	20.0	>20.0	白花蛇舌草	>20.0	9.6

Table 3. Screening test for antitumor activity with several crude drugs

韓藥材名	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )								
	CNS			Melanoma			Ovarian		
	SF-539	SNB-19	U251	M14	SK-MEL-5	UACC-62	IGROV1	OVCAR3	SK-OV-3
삼백초	162	112	204.	>251	22	224	>251	>251	>251
오수유	25	98	79	102	25	115	96	98	78
비파엽	214	191	>251	>251	>251	>251	2.31	>251	>251
작약	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251
구맥	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251
지모	158	151	191	158	-	141	58	166	148
전호	-	>251	>251	>251	-	>251	>251	>251	>251
목향	12	14	14	17	11	18	10	11	50
형개	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251
흑측	4	2	10	14	10	5	9	13	22
천화분	162	214	>251	214	158	>251	200	>251	>251
의이인	148	129	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251
귀전우	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251
현호색	229	>251	>251	>251	145	>251	>251	>251	>251
사매	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251
사상자	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251
미후리	141	162	145	166	145	159	155	115	229
雷公藤	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251
편복갈	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251
인동	>151	>151	>151	>151	>151	>151	>151	>151	>151
仙鶴草	>251	>251	>251	>251	162	>251	>251	>251	>251
銀線草	155	>251	178	209	110	>251	>251	162	>251
창이자	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251

Table 3-1. Screening test for antitumor activity with several crude drugs

韓藥材名	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )								
	Leukemia			Non small cell lung			Colon		
	HL-60	K-562	MOLT-4	A549	NCI-H23	HOP-62	HT-29	KM-12	SW-620
삼백초	> 251	> 251	> 251	> 251	162	138	96	219	219
오수유	162	107	102	95	44	98	74	117	98
비파엽	> 251	> 251	> 251	> 251	219	> 251	186	> 251	204
작약	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251
구맥	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251
지모	> 251	> 251	> 251	145	145	148	126	145	178
전호	21	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251
목향	> 251	204	> 251	19	7	14	60	14	23
형개	229	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	0.16	> 251	> 251
흑측	138	15	13	9	13	14	13	14	37
천화분	214	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251
의이인	> 251	> 251	191	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251
귀견우	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251
현호색	195	245	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251
사매	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251
사상자	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251
미후리	> 251	> 251	> 251	148	174	170	138	145	155
雷公藤	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	204	> 251	> 251
편복갈	245	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251
인동	> 151	> 151	> 151	> 151	> 151	> 151	> 151	> 151	> 151
仙鶴草	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251		> 251
銀線草	> 251		> 251	234	151	214	151		182
창이차	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251	> 251



Table 3-2. Screening test for antitumor activity with several crude drugs

韓藥材名	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )							
	Renal				Prostate	Breast		
	A498	ACHN	SN12C	UO-31	DU-145	MCF7/ADR	MDA-MB-231	HS-578T
삼백초	>251	>251	148	>251	>251	>251	209	>251
오수유	68	89	129	95	69	195	107	>251
비파엽	>251	204	245	>251	>251	>251	178	>251
작약	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251
구맥	-	>251	>251	-	>251	>251	>251	>251
지모	-	178	148	-	174	200	151	174
전호	>251	>251	>251	245	>251	>251	>251	>251
목향	13	14	13	145	15	>2.40	13	>251
형개	>251	>251	>251	-	>251	>251	>251	>251
흑측	7	10	3	-	13	14	10	8
천화분	148	>251	>251	-	>251	>251	>251	>251
의이인	>251	229	158	-	>251	>251	>251	>251
귀전우	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251
현호색	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251
사매	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251
사상자	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251
미후리	148	166	151	174	151	>251	166	234
雷公藤	>251	>251	>251	>251	>251	>251	186	>251
편복갈	-	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251
인동	-	>151	>151	>151	>151	>151	>151	>151
仙鶴草	>251	>251	>251	>251	>251	>251	204	>251
銀線草	170	>251	151	209	>251	>251	240	>251
창이자	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251	>251

抑制하였다고 하였으며, 李<sup>30)</sup>는 巴豆를 加味한 四君子湯과 四物湯이 A549 癌柱에 대한 colony형성을 억제하였다고 하였으며, 金<sup>28)</sup>은 加味消積白朮散이 A549에 대해 colony形成을 억제하였다고 하였다.

以上の 研究結果로 보아 單味 韓藥을 君臣佐使에 依據 配合하고, 臨床에 活用하는 處方(複合韓藥)을 利用한 研究는 韓醫學界의 癌研究는 韓方 處方으로부터 抗癌劑보다 우수한 細胞毒性을 나타내는 若을 찾기보다는 抗癌劑나 放射線의 副作用減少, 특이적 發癌因子 抑制 및 轉移豫防 및 治療作用을 나타내는 有效處方을 開發하여 臨床의 活用根據를 제시하고 處方自體를 特許하고 實用化하는 研究를 주로 하는 것이 現實性있는 研究라고 思慮된다.

### (3) 抗轉移研究

#### 1) 概要

轉移는 癌細胞가 이차적으로 다른 부위에 轉變되어 癌의 증상을 악화시킴으로써 결국 死亡에 이르게 한다는 점에서 癌의 病理機轉上 重要하게 인식되고 있다. 轉移의 病理機轉은 다음의 세 단계로 설명되고 있다<sup>59-62)</sup>. 첫째, 癌細胞가 세포외 기질에 부착한다. 이때에는 laminin이나 fibronectin 등의 특이 glycoprotein과 癌細胞 plasma membrane 附着因子가 作用한다. 둘째, 癌細胞와 關聯된 단백질효소에 의해 기질의 국소적인 退化가 일어난다. 이 효소는 기질의 부착단백과 구조적교원질성 단백질을 退化시키고 단백질 분해가 암세포 표면에서 일어나는데 이곳에서는 多量의 활동성 효소가 기질내에 있는 자연적 단백질 효소저항제를 능가하게 된다. 셋째, 단백질용해에 의해 變形된 기질내로 癌細胞가 移住하는데 이때에는 화학주성인자에 의하여 이루어진다.

이에 轉移過程을 첫번째 단계에서 차단함으로써 轉移를 막으려는 研究로 Vollmers 等<sup>63)</sup>은 7種의 抗體가 in vitro에서 B16 melanoma cell의 附着

阻止效果가 있고 in vivo에서도 黑色腫의 肺癌轉移를 막는다고 보고하였으며, Ikuo Saiki 等<sup>64)</sup>도 惡性黑色腫의 轉移는 Arg-Gly-Asp의 순서로 된 polymeric peptides의 抗轉移 및 抗附着阻止效果가 같은 배열의 단백질에 의해 증대됨을 보고하였으며, Lin Yan 等<sup>65)</sup>은 selenite가 Hela cell의 附着을 농도에 따라 阻害하는 것으로 보고하였고, Nishzuka 等은<sup>66)</sup> protein kinase C(PKC)가 세포외부의 자극에 의한 세포내로의 신호전달에서 重要한 조절효소라고 하였으며 Rovera 等<sup>67)</sup>은 TPA가 HL-60세포의 분화유도와 기질부착을 促進시킨다고 報告하였으며, Merrill 等<sup>68)</sup>은 PKC 저해물질이 TPA에 의해 유도되는 HL-60세포의 分化를 抑制한다고 報告하여 PKC억제가 轉移豫防과 상관됨을 시사하고 있다. 이와 관련된 연구로는 세포외기질(ECM; extracellular matrix)에 대한 附着阻止는 轉移의 一次的 豫防이라는 가정하에 복합세포외기질(complex ECM)과 단세포외기질(single ECM;laminin, fibronectin, collagen I collagen IV)에 대한 癌細胞의 附着阻止作用을 검색하는 연구가 있고, 동그런 컵모양 filter의 위아래에 세포외기질을 附着하고 癌細胞의 轉移를 검색하는 cell invasion assay 가 施行되고 있으며, 동물 실험으로 B16-F0 등의 흑색종 폐암주를 C57/BL6의 尾靜脈에 주사하고 肺에 轉移된 colony spot을 계산하는 研究와 肝과 脾臟 等으로의 臟器組織 轉移가 比較的 活發히 進行되고 있다. 最近에는 癌細胞가 증식하기 위해서는 혈관을 통해 영양분과 산소를 공급받아 증식하는 것으로 알려져 있는데, 이를 angiogenesis라고 부르며 이 血管形成阻害作用은 곧 癌細胞 轉移抑制와 關聯된다고 하여 계란을 가지고 이 血管形成阻害作用을 測定하는 CAM(chorioallantoic membrane) assay가 進行되고 있다.

그 밖에 血栓은 癌細胞가 내피막의 세포외기질에 부착하기 쉽게하는 수용체 役割을 하고 있어 轉移의 重要한 要因이 되며, 癌患者에서 血小板

數가 감소하는 경우가 다수 있다는 점에서 癌患者에서의 혈소판수와 응집능을 검색하는 研究도 進行되고 있다. 이와 관련하여 Yong<sup>69)</sup>은 platelet과 metastasis와는 밀접한 상관성이 있는 것으로 알려졌는데, 癌細胞가 血小板의 凝集을 促進하는 反應(Tumor Cell Induced Platelet Aggregation; TCIPA)의 機轉에 대해 血小板이 맥과계의 癌細胞의 安定化를 돕고, 癌細胞의 增殖을 促進하며, 癌細胞의 내피세포수축을 촉진하여 암세포의 일출을 조장하고, 암세포와 세포외기질과의 相互作用을 촉진하는 것으로 설명하고 있으며 실제로 癌患者에서 혈소판과소증이 자주 발생하므로 항응고제나 항혈소판제가 癌細胞의 轉移를 抑制하였다고 보고하였다. Tanaka 等<sup>70)</sup>은 血小板凝固阻害劑인 Ticlopidine이 血小板凝集反應을 抑制함으로써 轉移를 막을 수 있다고 하였으며 white 等<sup>71)</sup>은 抗凝固劑와 纖維素溶解因子가 轉移를 억제할 수 있다고 보고하고 있다.

## 2) 研究結果分析

細胞附着阻止에 관한 研究로 李<sup>74)</sup>는 수종 生藥의 A549과 SK-OV-3의 암주에 대한 細胞附着阻止를 검색하였는데, 이 중 乳香, 皂角刺, 苦楝皮, 麻子仁, 沒藥, 白丑, 葶藶, 檳榔, 蘇合油, 小茴香, 柴胡, 阿魏 等이 50%以上 附着을 阻止했으며 (Table. 4), 金 等<sup>27)</sup>은 消積白朮散을 구성하는 瓦松, 金銀花, 蒲公英, 當歸 等 大部分의 藥物이 細胞附着阻止效果가 있다고 報告하였고(Table. 5), 郭<sup>12)</sup>은 少陰人補中益氣湯(Table. 6), 金<sup>27)</sup>은 加味君子湯, 加味地黃湯 및 加味君子地黃湯 等(Table. 7), 李<sup>31)</sup>는 丹蔘(Table. 8), 金<sup>36)</sup>은 白花蛇舌草

(Table. 8)의 細胞附着阻止效果를 報告한 바 있다. Cell invasion assay는 最近에 부산대학교 김규언박사, 한효연구소의 김민영박사 등이 시행하였으며, 金<sup>28)</sup>은 加味消積白朮의 癌細胞 侵襲抑制效果를 報告한 바가 있다. 肺臟轉移研究로 金 等<sup>13, 16, 27-29, 36, 37)</sup>은 白花蛇舌草, 消積白朮散, 加味消積白朮散, 加味君子湯, 加味地黃湯, 加味君子地黃湯 等이, 河<sup>46)</sup>은 人參養榮湯이 B16-F0의 轉移를 抑制하였다고 報告하였으며, 臟器組織變化로도 金 等<sup>27, 28, 34, 72, 73)</sup>은 桔梗湯, 消積白朮散, 加味消積白朮散, 加味君子湯, 加味地黃湯, 加味君子地黃湯 等이 역시 肝臟, 肺臟, 脾臟 等の 臟氣轉移를 抑制하였다고 報告하였다(Table 9, 9-1, 9-2, Fig. 1). 血小板數와 血小板凝集에 관한 研究로 金 等<sup>12, 13, 27, 28, 31)</sup>은 丹蔘, 紫草, 阿魏, 消積白朮散, 加味消積白朮散, 加味君子湯, 加味地黃湯, 加味君子地黃湯 等の 抗血栓作用을 報告하였다. 또한 金<sup>76)</sup>은 ursolic acid가 血管形成阻害作用이 있다고 하였으며, 金<sup>28)</sup>은 白花蛇舌草로부터 분리한 ursolic acid, 阿魏에서 분리한 farnesyderol C가 역시 血管形成抑制作用이 있다고 報告하였다(Table 10, 10-1, 10-2, Fig. 2).

以上の 研究結果를 綜合하면 抗轉移의 研究는 pulmonary colonization assay 와 臟氣組織轉移가 주로 행하여졌음을 알 수 있으며, 일부 細胞附着阻止, 抗血栓研究, cell invasion와 CAM assay도 施行되었는데, 이러한 研究가 細胞毒性이 弱한 物質, 韓藥 및 處方에서 찾을 可能性이 많다는 점에서 韓醫學界에서는 向後 이에 대한 研究가 보다 구체적으로 이루어져야 할 것으로 보인다.

Table. 4 Screening data on inhibition of cell adhesion by crude drugs

韓藥名	Inhibitory value of cell adhesion	韓藥名	Inhibitory value of cell adhesion
苦楝皮	++	三稜	+
金銀花	+	蘇子	+
當歸	+	蘇合油	++

皂角	++	小茴香	++
麻子仁	++	柴胡	+++
沒藥	++	阿魏	++
白屈菜	+	安息香	+
白芍藥	+	瓦松	+
白丑	+++	鬱金	+
葶藶	+++	榆根皮	++
檳榔	++(+++)	乳香	+(++)
楮實子	+(++)	巴豆	++(+)
赤芍藥	+	蒲公英	+
皂角刺	+++	玄胡索	+
知母	++	虎杖根	++
川芎	+	胡黃連	+
草龍膽	+	紅花	+
破故紙	+++	黃芩	+
		紫草	+

Table 5. Inhibitory effect of several drugs on A549 cells adhesion to CEM at 10-3g/ml conc.

Drug	Cell(detached)	Drug	Cell(detached)
	A549		A549
瓦松	41	陳皮	11
金銀花	53	白扁豆(炒)	12
蒲公英	57	桔梗	18
白朮(炒)	2	黃連	19
人蔘	23	遠志	7
蓮子肉	12	石菖蒲	8
薏苡仁	29	甘草	10
白茯苓	8	鬱金	32
山藥	4	紫草根	28
半夏(製)	11	白花蛇舌草	51
當歸	9	枳殼	10
貢砂仁	8		

Table 6. Inhibitory effect of Soeuminbojoongikgitang and Kamisoeumin- bojoongikgitang on A549 cells adhesion to CEM

Prescription	Matrix	Fraction	Conc.	Cell
				A549
少陰人補中益氣湯	CEM	Water	$10^{-6}$ g/ml	8
			$10^{-5}$ g/ml	11
			$10^{-4}$ g/ml	21
			$10^{-3}$ g/ml	35
少陰人補中益氣湯 加魚腥草	CEM	Water	$10^{-6}$ g/ml	18
			$10^{-5}$ g/ml	30
			$10^{-4}$ g/ml	40
			$10^{-3}$ g/ml	49
少陰人補中益氣湯 加白花蛇舌草	CEM	Water	$10^{-6}$ g/ml	12
			$10^{-5}$ g/ml	26
			$10^{-4}$ g/ml	33
			$10^{-3}$ g/ml	45
少陰人補中益氣湯 加魚腥草白花蛇舌 草	CEM	Water	$10^{-6}$ g/ml	16
			$10^{-5}$ g/ml	32
			$10^{-4}$ g/ml	46
			$10^{-3}$ g/ml	56
抗癌白朮散	CEM	Water	$10^{-6}$ g/ml	10
			$10^{-5}$ g/ml	21
			$10^{-4}$ g/ml	39
			$10^{-3}$ g/ml	56
抗癌白朮散倍方	CEM	Water	$10^{-6}$ g/ml	13
			$10^{-5}$ g/ml	25
			$10^{-4}$ g/ml	45
			$10^{-3}$ g/ml	63

Table 7. Inhibitory effect of Kamijihwangtang, Kamisagoonjatang and Kami-goonjajih-wangtang on A549 cells adhesion to CEM and SEM

Prescription	Matrix	Fraction	Conc.	Cell
				A549
加味地黄湯	CEM	Water	$1 \times 10^{-4}$ g/ml	1.7
			$5 \times 10^{-4}$ g/ml	11.6
			$1 \times 10^{-3}$ g/ml	14.7
	Collagen I	Water	$1 \times 10^{-4}$ g/ml	6.9
			$5 \times 10^{-4}$ g/ml	14.3
			$1 \times 10^{-3}$ g/ml	12.5
	Collagen IV	Water	$1 \times 10^{-4}$ g/ml	3.2
			$5 \times 10^{-4}$ g/ml	9.5
			$1 \times 10^{-3}$ g/ml	18.5
	Laminin	Water	$1 \times 10^{-4}$ g/ml	5.8
			$5 \times 10^{-4}$ g/ml	10.3
			$1 \times 10^{-3}$ g/ml	20.6
	Fibronectin	Water	$1 \times 10^{-4}$ g/ml	4.8
			$5 \times 10^{-4}$ g/ml	19.7
			$1 \times 10^{-3}$ g/ml	28.1
加味四君子湯	CEM	Water	$1 \times 10^{-4}$ g/ml	5.8
			$5 \times 10^{-4}$ g/ml	9.5
			$1 \times 10^{-3}$ g/ml	17.4
	Collagen I	Water	$1 \times 10^{-4}$ g/ml	8.6
			$5 \times 10^{-4}$ g/ml	10.8
			$1 \times 10^{-3}$ g/ml	15.3
	Collagen IV	Water	$1 \times 10^{-4}$ g/ml	7.6
			$5 \times 10^{-4}$ g/ml	11.4
			$1 \times 10^{-3}$ g/ml	20.4
	Laminin	Water	$1 \times 10^{-4}$ g/ml	4.5
			$5 \times 10^{-4}$ g/ml	12.8
			$1 \times 10^{-3}$ g/ml	22.7
	Fibronectin	Water	$1 \times 10^{-4}$ g/ml	4.9
			$5 \times 10^{-4}$ g/ml	16.6
			$1 \times 10^{-3}$ g/ml	24.4
加味君子地黄湯	CEM	Water	$1 \times 10^{-4}$ g/ml	9.6
			$5 \times 10^{-4}$ g/ml	19.2
			$1 \times 10^{-3}$ g/ml	33.7
	Collagen I	Water	$1 \times 10^{-4}$ g/ml	11.3
			$5 \times 10^{-4}$ g/ml	19.5
			$1 \times 10^{-3}$ g/ml	30.2
	Collagen IV	Water	$1 \times 10^{-4}$ g/ml	0.5
			$5 \times 10^{-4}$ g/ml	16.8
			$1 \times 10^{-3}$ g/ml	30.8
	Laminin	Water	$1 \times 10^{-4}$ g/ml	8.5
			$5 \times 10^{-4}$ g/ml	19.3
			$1 \times 10^{-3}$ g/ml	27.5
	Fibronectin	Water	$1 \times 10^{-4}$ g/ml	7.6
			$5 \times 10^{-4}$ g/ml	27.7
			$1 \times 10^{-3}$ g/ml	34.5

Table 8. Inhibitory effect of ODH and SMR on A549 and B16-F0 cells adhesion to CEM and SEM

Drug	Matrix	Fraction	Conc.	Cell	
				A549	B16-F0
白花蛇舌草 (Oldenlandia diffusa Herba, ODH)	CEM	Water	$10^{-6}$ g/ml	10.1	9.9
			$10^{-5}$ g/ml	29.2	14.9
			$10^{-4}$ g/ml	32.8	28.5
			$10^{-3}$ g/ml	41.1	40.9
	Collagen I	MeOH	$2 \times 10^{-4}$ g/ml	28.9	26.7
			$4 \times 10^{-4}$ g/ml	56.4	47.3
	Collagen IV	MeOH	$2 \times 10^{-4}$ g/ml	30.4	23.1
			$4 \times 10^{-4}$ g/ml	59.1	50.8
	Laminin	MeOH	$2 \times 10^{-4}$ g/ml	20.8	17.5
			$4 \times 10^{-4}$ g/ml	60.4	23.5
	Fibronectin	MeOH	$2 \times 10^{-4}$ g/ml	22.5	15.8
			$4 \times 10^{-4}$ g/ml	24.4	15.9
丹蔘 (Salvia Miltiorrhiza Radix, SMR)	CEM	Water	$2 \times 10^{-4}$ g/ml	31.6	30.6
		MeOH		36.7	36.7
		Ethyl Ether		49.7	45.4
		Ethyl Acetate		19.8	24.6
	Collagen I	MeOH	$2 \times 10^{-4}$ g/ml	43.2	17.3
			$4 \times 10^{-4}$ g/ml	49.2	49.5
		Ethyl Ether	$2 \times 10^{-4}$ g/ml	18.4	16.1
			$4 \times 10^{-4}$ g/ml	60.5	60.6
	Collagen IV	MeOH	$2 \times 10^{-4}$ g/ml	50.2	19.1
			$4 \times 10^{-4}$ g/ml	67.5	67.6
		Ethyl Ether	$2 \times 10^{-4}$ g/ml	56.1	30.8
			$4 \times 10^{-4}$ g/ml	68.1	69.4
	Laminin	MeOH	$2 \times 10^{-4}$ g/ml	19.7	15.8
			$4 \times 10^{-4}$ g/ml	32.7	15.4
		Ethyl Ether	$2 \times 10^{-4}$ g/ml	15.7	14.1
			$4 \times 10^{-4}$ g/ml	32.4	18.4
	Fibronectin	MeOH	$2 \times 10^{-4}$ g/ml	18.9	16.2
			$4 \times 10^{-4}$ g/ml	30.6	18.5
		Ethyl Ether	$2 \times 10^{-4}$ g/ml	17.9	17.5
			$4 \times 10^{-4}$ g/ml	30.6	17.3

Table 9. Degree of infiltration of B16-F0 melanoma cell into Lungs.

Group	Degree infiltration of B16-F0 melanoma cell line	Site for infiltration of B16-F0 melanoma cell line			Inflammation	Fibrosis
		perivascular	Peribronchiole	alveolar sepa		
Normal	-	-	-	-	-	-
Control	+++	-	+++	-	-	-
SBS	+	-	+	+	-	+
KSBS	+	-	+	-	-	+

Table 9-1. Degree of infiltration of B16-F0 melanoma cell into Liver.

Group	Degree infiltration of B16-F0 melanoma cell	Site for infiltration of B16-F0 melanoma cell
Normal	-	
Control	+++	center vein
SBS	+	portal vein, billiary duct
KSBS	-	-

Table 9-2. Degree of infiltration of B16-F0 melanoma cell into Kidney.

Group	Degree infiltration of B16-F0 melanoma cell line	Site for infiltration of B16-F0 melanoma cell line
Normal	-	-
Control	++	connect tissue near renal papulla
SBS	+	cortex near renal papulla
KSBS	+	hilum

- : Negative, + : mild, ++ : moderate, +++ : severe



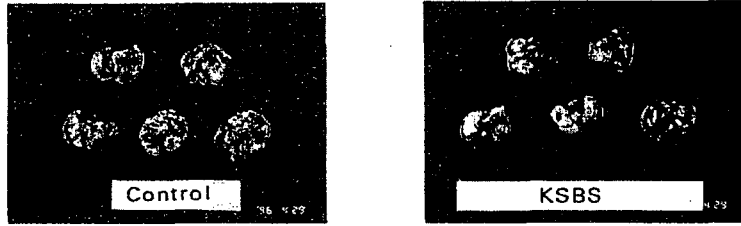


Fig 1. Pulmonary Colonization in Control and KSBS(加味消積白朮散) Treated groups



Fig 1-1. Lung of Control

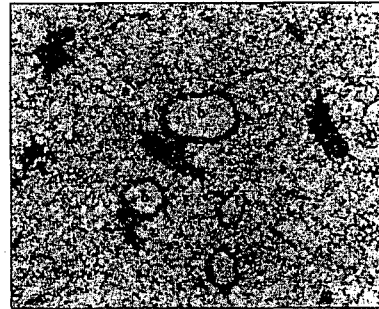


Fig 1-2. Lungs of KSBS Treated Group

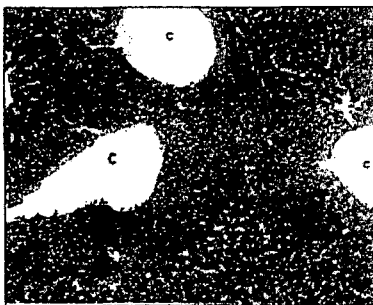


Fig 1-3. Liver of Control

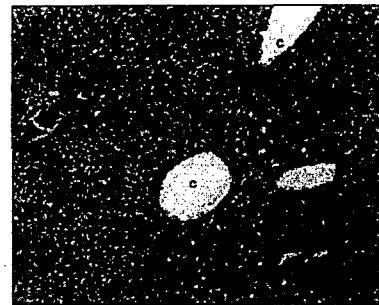


Fig 1-4. Liver of KSBS Treated Group

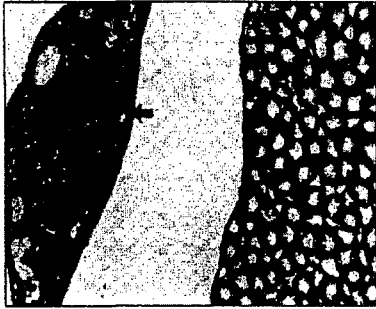


Fig 1-5. Kidney of Contol



Fig 1-6. Kidney of KSBS Treated Group

Table 10. Effect of ursonic acid in the CAM assay

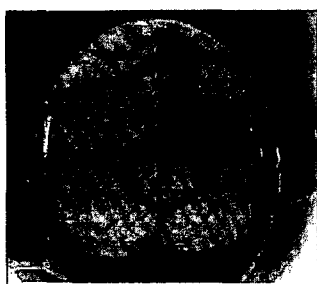
Date	Sample, /egg	No. positive eggs/ No. total eggs	% positive
97/6/16 ⇒	ursonic acid (10 $\mu$ g)	15/17	88.2
97/7/7-14 ⇒	ursonic acid (5 $\mu$ g)	8/11,8/14(16/25)	64
97/8/11 ⇒	ursonic acid (1 $\mu$ g)	7/13	53.8
97/8/25 ⇒	ursonic acid (0.1 $\mu$ g)	11/22	50

Table 10-1. Effect of farrenicyferol in the CAM assay

Sample, /egg	No. positive eggs/ No. total eggs	% positive
farrenicyferol C 아워 (10 $\mu$ g)	30/46	65.2
farrenicyferol C 아워 (5 $\mu$ g)	31/46	67.4
farrenicyferol C 아워 (1 $\mu$ g)	32/60	53.3
farrenicyferol C 아워 (0.1 $\mu$ g)	21/36	58.3

Table 10-2. The effect of ursolic acid and tanshinone in the CAM assay

Sample, /egg	No. positive eggs/ No. total eggs	% positive
ursolic acid (10 $\mu$ g)	14/21	66.7
Tanshinone(10 $\mu$ g)	10/17,13/19	63.9
Tanshinone (5 $\mu$ g)	9/18	50



Control : empty



Control : Farneciferol C

Fig 2. Photography of Farneciferol C and Control

#### (4) 抗癌劑 副作用

##### 1) 概要

西洋醫學에서는 癌의 治療法으로 外科處置, 免疫療法, 放射線療法 및 化學療法등이 活用<sup>4)</sup>되고 있으나 그 중에서도 抗癌劑에 依한 化學療法이 가장 많이 應用되고 있다. 그러나 抗癌劑가 癌細胞뿐만 아니라 正常細胞까지도 毒性을 나타내어 腫瘍細胞를 殺滅하는 同時에 骨髓造血機能을 抑制하고 消化器官 및 全身에 反應하여 副作用을 誘發하여 人體의 免疫機能을 降下시키는 問題點이 露出된다는 점<sup>5)</sup>에서 抗癌治療劑의 副作用을 減少시키면서 癌細胞에 대해 特異的 毒性을 나타내는 治療法의 開發이 要求되고 있다.

抗癌劑의 適應症과 副作用을 요약하면 消化器系 症狀으로 食慾不振, 惡心, 嘔吐, 泄瀉, 口腔粘

膜潰瘍, 腹痛, 下腹部不快感, 胃腸管出血, 自律神經系症狀으로 熱感, 頻尿, 頻便, 顔面麻痺感, 冷感, 發汗, 渴症, 精神神經系症狀으로 頭痛, 眩氣症, 皮膚症狀으로 發疹, 脫毛, 色素沈着, 瘙痒症, 皮膚角化症, 心血管系症狀으로 心系亢進症, 造血臟器異常으로 白血球 및 血少板減少, 그 밖에 肝機能障礙, 腎機能障礙, 心腸機能障礙, 經度消失, 續發性癌이 發生된다.

		(1)適應證	(2)副作用
알킬화제	1)Cyclophamide	急慢性骨髓性白血病, 호치킨病, 癌腫, 肉腫, 赤血球增多症, 實驗的移植性腫瘍, Croker肉腫, Enrich癌, NF癌, 특히 吉田肉腫	白血球減少, 顆粒球減少, 淋巴球減少, 脫毛, 倦怠感, 食慾不振, 嘔氣, 嘔吐, 一過性低血壓, 低프트로핀 血栓, 腎障害, 肝機能低下, 黃疸, 味覺異常, 泄瀉, 心悸亢進, 頭痛, 眩暈, 不眠, 無菌性出血性膀胱炎, 出血傾向, 貧血, 口內炎, 口渴, 發熱, 局所痛, 發疹
	2)Busulfan	慢性 및 惡急性骨髓白血病, 急性白血病, hodgkin病, 慢性淋巴性白血病, 惡性淋巴腫과 癌 및 肉腫	血少板減少, 胃腸障碍, 黑皮, 無月經, 尿酸血症 等에 依한 腎障害
항대사길항제	1)Mercaptopurine	惡性淋巴線腫, 淋巴芽細胞性 骨髓芽細胞性 및 骨髓細胞性的 急慢性白血病	副作用은 比較的 적으나 粘膜의 潰瘍, 皮膚發疹, 嘔吐, 發熱, 肝障害, 血少板減少, 貧血, 黃疸, 出血傾向, 白血球減少, 肝 및 腎의 障害, 消化管症狀
	2)Methorexate	女性的 絨毛上皮癌, 非轉位性的 營養細胞層腫瘍 및 小兒의 急性淋巴芽性白血病, 乳膜, 肝, 舌, 咽頭, 睪丸等的 癌腫, Burkitt淋巴腫, 肺癌, 骨肉腫, 惡性絨毛上皮腫	口腔炎, 腸炎, 骨髓抑制, 脫毛, 皮膚發疹
	3)Fluorouracil	胃癌, 直腸癌, 結腸癌, 等の 消化管癌, 乳癌, 子宮癌, 肺癌, 肝癌, 脾臟癌, 皮膚癌, 其他 各種癌腫, 細網肉腫, 호치킨病, 淋巴肉腫, 纖維肉腫	造血機能을 抑制하여 白血球減少症 및 血少板減少症, 口內炎, 腹痛, 惡心, 嘔吐, 味覺異常, 泄瀉等的 消化器障害 및 全身倦怠感, 發熱, 脫毛, 色素沈着, 眩氣症, 運動失調, 言語障害, 胸痛, 心電圖異常
항생劑	1)Mytomycin C	癌腫(肺癌, 胃癌, 食道癌, 肝癌), 肉腫(細網肉腫, 淋巴肉腫), 白血病, 호치킨病, 惡性絨毛上皮腫	出血傾向, 食慾不振, 惡心, 嘔吐, 全身倦怠, 發熱, 肝障害, 白血球減少, 血少板減少, 體重減少, 泄瀉
	2)Bleomycin	頭部癌, 皮膚癌(陰莖癌, 陰囊癌, 女子外陰癌), 肺癌, 食道癌, 惡性淋巴腫, 神經膠腫, 子宮頸癌, 頸部癌(上顎癌, 舌癌, 口脣癌, 咽喉頭癌)	發熱, 食慾不振, 脫毛, 皮膚의 硬化, 손톱의 變色 및 變形, 指趾 手背 足背의 腫脹, 肥厚, 知覺過敏
	3)Adriamycin	膀胱癌, 睪丸癌, 卵巢癌	骨髓抑制, 心臟毒性, 頻脈, 低血壓, 心不全
植物性알칼로이드	1)Vinblastin	Hodgkin病, 絨毛癌	嘔逆, 嘔吐, 白血球減少症, 脫毛
	2)Vincristine	小兒의 急性白血病, wilms腫瘍	嘔逆, 嘔吐, 白血球減少症, 神經毒作用, 脫毛, 感覺異常, 末梢筋肉衰弱, 便秘
其他抗癌劑	1)Cisplastin	睪丸癌, 卵巢癌, 膀胱癌, 淋巴腫等에 適用	腎臟障害, 聽覺障碍, 血少板減少, 赤血球減少, 白血球減少, 惡心, 嘔吐, 泄瀉

## 2) 研究結果分析

癌治療에 抗癌劑가 가장 많이 활용되고 있다는 점에서 抗癌劑의 副作用을 줄이고 상승적 抗癌 效果를 발현하는 연구는 매우 절실하다. 이러한 목적을 위해 韓方 處方이나 單味 韓藥을 抗癌劑와 병용처리하였을 때 상승적 抗癌 效果를 연구한 경우와 각 抗癌劑 特異의 부작용 감소에 미치는 효과를 검색하였다.

趙<sup>34)</sup>는 cisplatin 10 $\mu$ g/ml 의 고농도를 투여하여 腎臟 毒性을惹起시킨 후 消積白朮散을 經口 投與하였을 때 生命年長率이 cisplatin만 投與한 군에 비해 25% 生命年長率이 있었고, 혈액검사에서도 BUN, creatinine의 증가와 WBC감소를 억제하였다고 보고하였으며, 郭 等<sup>12)</sup>은 少陰人補中益氣湯이, 張<sup>33)</sup>은 參茸湯이 cyclophosphamide로 인한 肝臟과 腎臟 損傷을 억제하였다고 보고하였으며, 金<sup>44)</sup>은 bleomycin에 의한 肺纖維化를 억제하였다고 보고하였고, 李<sup>63)</sup>는 doxorubicin이 心臟組織損傷을 억제하였다고 보고하였다.

抗癌劑와의 상승적 抗癌 作用研究중 單味 藥物을 이용한 연구로 金<sup>25)</sup>은 蒲公英 分割을 mitomycin C, cisplatin, 5-FU 등의 抗癌劑와 병용처리하였을 경우에 Hep G2, PLC 및 Hep 3B 등의 肝癌柱에 대해 상승적 抗癌 效果가 있었다고 보고하였으며, 孫<sup>29)</sup>도 柴胡, 茵陳이 mitomycin C, cisplatin, 5-FU 등의 抗癌劑와 병용처리하였을 경우에 Hep G2, PLC 및 Hep 3B 등의 肝癌柱에 대해 상승적 抗癌 效果가 있었다고 하였고, 複合 處方을 이용한 연구로 李<sup>64)</sup>는 歸朮破癥湯, 高<sup>75)</sup>는 加味桂枝茯苓丸, 張<sup>33)</sup>은 參茸湯, 金<sup>65)</sup>은 四君子湯加柳根皮, 金<sup>66)</sup>은 牧丹散이 抗癌劑와 상승적 抗癌 效果를 나타냈다고 報告하였다.

이상의 연구결과를 종합하면 韓藥이나 韓方 處方이 抗癌劑의 부작용을 감소시키고 상승적 抗癌 效果를 나타낼 가능성을 시사하고 있으며 향후 中國과 대만 등에서의와 같이 癌細胞를 직접 죽이는 抗癌劑와 부작용을 감소시키며 抗癌 效果를 증대하는 韓方療法의 병용처리에 대한 실험적 근

거를 제시할 수 있다는 점에서 현재 임상에서 자주 활용되는 抗癌劑 特異의 副作用 減少와 상승 효과에 관한 연구를 더욱 추진할 필요가 있다고 사료된다.

## (5) 放射線副作用과 免疫反應

### 1) 概要

1995년 보건복지부 통계에 따르면 악성 종양은 韓國인 사망 원인 1위를 점하고 있다. 방사선요법은 국소적 침윤성 종양의 치료에는 유효하나 전이 종양의 경우는 치료에 제한성이 있고 조사항의 증가에 따른 정상조직의 손상과 합병증도 증가시킨다는 단점이 있는데 최근에는 암의 치료효과를 극대화하고 방사선요법의 부작용을 감소시키기 위한 방법으로 韓藥에 대한 研究가 증대되고 東西醫結合에 의한 치료법의 개발이 절실하다. 일반적인 방사선 부작용은 조사량에 따라 1-2Gy에서는 白血球減少, 2-6Gy에서는 骨髓障害, 白血球減少, 紫斑, 出血, 脫毛, 6-10GY에서는 骨髓障害, 白血球減少, 紫斑, 出血, 脫毛가 나타나고, 10-20Gy에서는 骨髓障害, 白血球減少, 紫斑, 出血, 脫毛, 泄瀉 및 發熱 등이 副作用이 초래된다<sup>67, 68)</sup>.

放射線治療의 효과를 향상시키기 위한 방안은 크게 臨床的 方法, 生物學的 方法 및 物理學的 方法의 세 종류로 구별할 수 있다. 임상적 방법은 前向的 임상 연구로 수술, 抗癌 化學療法劑等과의 複合의 統合 治療 方法(multidisciplinary approach)을 개발하는 것이며, 생물학적 방법은 방사선치료 효과를 증강시키는 방사선 생물학적 성과를 임상에 적용하는 것이다. 방사선에 耐性이 높은 악성 종양내 低酸素 세포에 대한 방사선 효과를 증가시키는 방사선 敏感劑의 並用 사용, 정상 조직을 방사선에서 보호하는 방사선 保護劑의 병용 사용, 방사선에 내성이 높은 저산소 세포 및 S 週期 세포 등에 특히 살상력이 높은 溫熱요법(hyperthermia)의 병용, 일부 진행된 악성 종양에서 효과가 입증된 1일 2-3회 방사선 조사를 하는 非定型 分割治療(unconventional

fractionation) 등이 연구되고 있는데 특히 방사선의 부작용을 감소시키는 연구의 필요성이 있다.

韓醫學에서는 放射線療法の 부작용을 韓藥으로 예방 또는 치료한다고 보고하고 있는데 郭<sup>77)</sup>은 放射線治療中에 나타나는 症狀은 體內的 熱毒이 過盛하여 津液이 損傷되고 脾胃가 失調하며 肝腎이 虧損하여 發生한 것으로 보고 放射線療法の 副作用을 治療하는데는 清熱解毒, 生津潤燥, 養陰清肺, 涼補氣血法을 活用하니 黃連湯, 黃連解毒湯, 養陰清肺膏, 二冬膏, 秋梨膏, 清肺湯, 滋陰降火湯 등을 活用하며, 清熱解毒法을 活用하는데는 金銀花, 連翹, 山豆根, 板藍根, 黃連, 蒲公英 등을, 生津潤燥法을 活用할 때는 生地黃, 玄參, 麥門冬, 石斛, 天花粉, 蘆根 등을, 養陰清肺法을 活用할 때는 沙參, 枇杷葉, 麥門冬, 桔梗, 杏仁, 阿膠, 百合 등을, 涼補氣血法을 活用할 때는 黃芪, 沙參, 西洋參, 生地黃, 丹參 등을 常用한다고 報告하였다.

韓藥劑를 放射線治療와 병용하여 韓藥劑에 의한 人體의 免疫機能을 개선을 통하여 惡性 腫瘍細胞에 대한 放射線 效果를 增強시키거나, 정상 세포에 대한 放射線 效果를 억제하거나, 放射線治療에 의해서 야기되는 免疫機能의 저하 등을 防止하는 效果가 기대된다.

免疫의 初期概念은 但只 어떤 傳染性 疾患의 再感染에 對한 防禦機能으로 認識되었지만 오늘날에 와서는 “外部로부터 侵入하는 微生物, 同種의 組織이나 體內에서 不必要한 産物 등을 非自己인 抗原으로 認知하고 特異하게 反應하여 抗體를 만들어 이것들을 排除하여 그 個體의 恒常性을 維持하는 現象”으로 定義됨으로써 自然抵抗性과 獲得抵抗性을 包括한 生體防禦機構로 그 概念이 擴大되었고, 最近에는 免疫療法の 하나인 腫瘍免疫이 脚光을 받게 되었는데 여기서는 癌의 生成을 Gross(1943)와 Foley (1953)가 밝힌 TSTA (tumor specific transplantation: 腫瘍特異抗原)에 의해 Burnet이 主張한 免疫監視機能의 統制를 벗어나 體內的 免疫系에서 異常細胞를

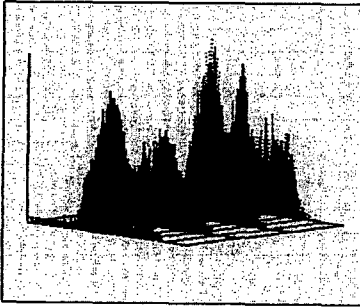
“非自己”로 認識하지 못하고 初期에는 保護하여 癌成長을 돕게 되어 癌細胞를 非自己로 認識할 때는 이미 늦다고 보고 있다. 이에 免疫學的 治療 機轉은 주로 T 림프구에 의한 細胞性免疫反應, K 細胞에 의한 抗體依存性細胞毒性反應(ADCC)과 NK 細胞에 의한 非特異的 自然殺害 細胞反應 등에 의해 癌細胞를 標的細胞로 認識하고 作用하여 破壞시키는 것으로 보고 있다.

## 2) 研究結果 分析

放射線 研究로 國內에서는 윤택구가 人參제제가 放射線治療와 병용시 상승적 抗癌 效果가 있다고 하였으며, 崔<sup>78)</sup>는 補中益氣湯과 四六湯이 放射線 照射後 야기된 생쥐 脾臟細胞 障碍를 保護하는 效果가 있다고 하였으며, 金<sup>48)</sup>은 參茸扶正湯이 <sup>60</sup>CO조사후 야기된 造血障碍를 抑制하는 效果가 있다고 보고하였으며, 金<sup>27)</sup>은 加味君子湯, 加味地黃湯 및 加味君子地黃湯이 선형가속기(Linac)를 4Gy를 조사후 야기된 免疫障害를 억제하는 效果가 있다고 FACS에 의한 免疫細胞分析(Fig. 3)과 jejunum의 조직학적 연구를 통해 보고한 외에는 아직 많은 연구가 없는 실정이다.

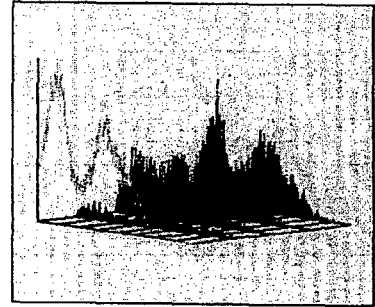
腫瘍 免疫에 관한 연구로 趙<sup>34)</sup>는 消積白朮散이 大食細胞의 활성을 촉진하며 細胞性 免疫을 增進하였다 하였고, 金<sup>36)</sup>은 白花蛇舌草가 T 細胞를 增加시켰다고 하였으며, 金<sup>27)</sup>은 加味君子湯이 T cell, T helper cell을 增強시켰고, 加味地黃湯은 B cell을 增加시키는 效果가 있었다고 하였고, 郭<sup>12)</sup>은 少陰人補中益氣湯이 T cell, IL-2등을 增加시켰다고 報告하였다.

이상의 研究를 종합하면 免疫 研究는 抗癌 作用과 더욱 관련된 T cell을 중심으로 研究가 進行되고 있음을 알 수 있는데 이는 扶正祛邪를 강조하는 韓醫學의 理論과 一脈相通하여 앞으로도 계속 연구해야 한다고 본다. 放射線 副作用의 研究는 아직 초보단계이므로 역시 東西協診의 차원에서 더욱 研究를 요한다.



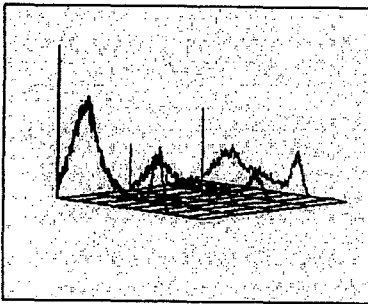
T lymphocyte

- Control
- KJT treated group
- KST treated group
- KKJT treated group



B lymphocyte

- Normal     Control
- KJT treated group
- KST treated group
- KKJT treated group



T helper cell

- Normal     Control
- KJT treated group
- KST treated group
- KKJT treated group

Fig. 3. The FACS effects of KJT, KST and KKJT on leucocytes of BALB/c mice after radiation

## 2-6. Apoptosis

### 2-6-1. 概要

한방의 약리는 인체를 하나의 기관으로 간주하는 복잡한 원리에 의하므로 서양의학과 같이 어느 하나의 작용기전으로 설명하기는 매우 어려운 점이 많다. 이것은 변증법적 원리를 이용하여 부작용의 감소와 약효의 상승 등을 동시에 도모하는 것을 특징으로 하고 있다. 한방의 약리는 다양한 약물의 약효의 동시 발현이라는 측면에서 서양의학의 주 사상인 인과론만으로 해석하기 힘든 부분이 많다. 현재 항암제 개발에 있어서 주요 연구대상으로 급부상한 apoptosis는 복합개념으로써 어떤 한가지 약리 또는 생화학적 기전만으로 다룰 수 없는 생리현상이라는 면에서 한방에 있어서의 약효발현 기전과 유사점이 있다 하겠다.

Apoptosis는 어떤 자극에 대한 내인성인 program이 작용하여 세포가 죽는 현상을 말하며 endonuclease가 활성화되어 DNA가 180bp 정도로 잘라지고, 세포의 morphology가 변하는 과정을 겪게된다 (Fig. 4). 따라서 항암작용과 apoptosis의 관계는 암세포의 자연살상작용을 야기시키는 gene의 차원에서 이해되기도 한다. 즉 어느 물질이 암세포가 저절로 죽도록 명령을 내리면 암세포는 스스로 죽는 과정이다. 대표적인 약물은 retinoic acid이다. 이과정은 핵산의 분절 (ladder)을 통해 이루어지는데 이의 연구방법은 분자생물학적으로 핵의 분절을 wetern blot 으로 입증, 현미경상 형태학적 변화를 관찰, apoptosis 생화학적 저해(aurin tricarboxylic acid, nicotinamide)측정, 및 FACS를 이용하여 sub-G1 peak를 측정하는 방법이 사용되고 있다.

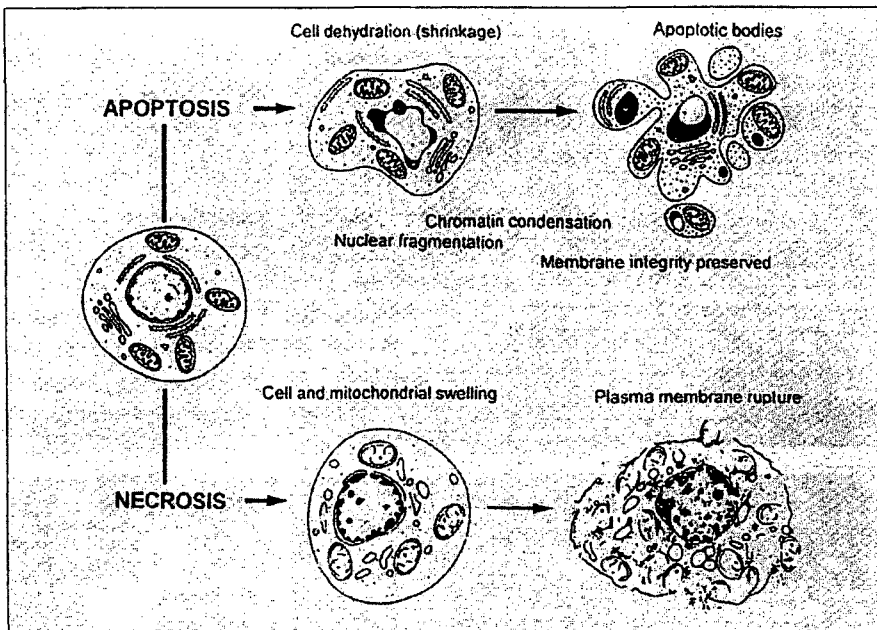


Fig 4. Morphology and biochemical characteristics of apoptosis and necrosis



### 2-6-2. 연구결과분석

Apoptosis 연구로 金<sup>36)</sup>은 白花蛇舌草가 形態學的, 生化學的 및 分子生物學的으로 apoptosis를 야기시켰다고 보고하였으며(Fig. 5), 柳<sup>79)</sup>는 荊蓬煎丸이, 鄭<sup>47)</sup>은 山查肉과 蒲公英이 FACS상역시 sub-G1 peak를 증가시켰다고 보고한 외에 많은 연구는 없는 실정으로 이에 관한 심도있는 연구가 필요하다.

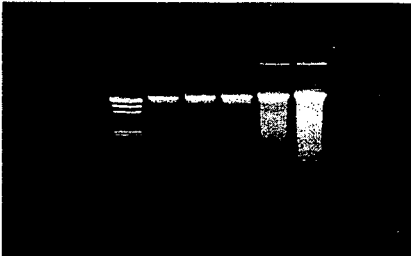


Fig. 5. 1.5% Genomic DNA agarose gel electrophoresis of DNA extracted from cultures of HL-60 cells treated with ursolic acid. Ethidium Bromide stain ; photographed under UV illumination.

- Lane 1. Size maker ( $\lambda$ /Hind III)
- Lane 2. Log phase control culture
- Lane 3. Culture with 3 $\mu$ g/ml of ursolic acid
- Lane 4. Culture with 6 $\mu$ g/ml of ursolic acid
- Lane 5. Culture with 9 $\mu$ g/ml of ursolic acid
- Lane 6. Culture with 12 $\mu$ g/ml of ursolic acid

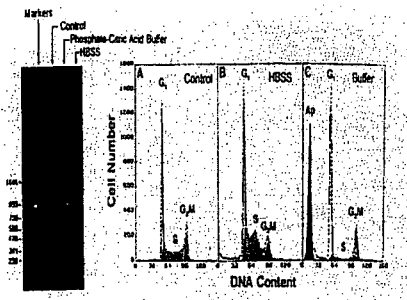


Fig 2. DNA fragmentation and sub-G1 peak

### 2-7. Cell differentiatiaiom

#### 2-7-1. 概要

癌細胞는 미분화시 惡性 腫瘍으로 작용하는 경우가 대부분이다. 즉 세포가 기형적으로 커지거나 핵이 진해지는 현상이 나타나는데 이런 未分化 細胞를 분화하는 것은 腫瘍 治療의 목적으로 사용할 수 있는 것이다. 즉 비정상적인 분화 혹은 分化 中止 狀態의 癌細胞를 강제로 혹은 자발적으로 분화시킬 수 있는 分化因子가 새로운 암 치료법의 하나로 연구되고 있다. 그러나 대표적인 분화제로 알려진 retionic acid 중 all-trans-retionic acid는 부작용이 너무 강하여 요즘은 13-cis-retionic acid를 주로 사용하고 있는 실정이다.

전세계적으로도 다양한 종류의 암종을 치료하기 위한 최근의 연구는 미분화 세포타입을 나타내는 종양을 유발하는 성숙내성세포(maturation resistant cell)들의 분화를 유도하는 약물에 많은 관심이 집중되고 있다. Retionic acid와 glycyrrhetic acid같은 화합물은 종양촉진인자에 의하여 유도되는 EBV활성을 억제시키는 효과를 가지고 있으며, in vitro에서 종양촉진의 억제인자로서 작용한다. 임상적으로 retionic acid와 13-cis-retionic acid는 leukemia, myelodisplastic syndrome과 solid timor를 가진 환자에게 분화유도인자로서 임상적으로 사용하고 있다. 이러한 인자는 부분적인 또는 완전한 관해를 유도한다. 또한 tumorigenesis 와 anchorage-independent growth는 retinoids에 의하여 억제된다. 이러한 발견에 기초하여 F9 teratocarcinoma cell을 모델 시스템으로 이용하여 분화를 유도하는 인자와 종양촉진의 억제인자를 발견하려고 많은 연구를 하고 있다.

#### 2-7-2. 연구결과분석

국내에서 金<sup>52)</sup>은 人蔘抽出液과 人蔘사포닌등은 간이나 신장의 조직에서 RNA와 단백질합성을 증가시키고 ursolic acid, oleanolic acid,

glycyrrhizine등은 F9 teratocarcinoma cell을 분화시키는 효과가 있다는 보고를 하였으며, 田<sup>51)</sup>도 수종 한약제를 이용한 분화유도검색을 시행한 외에 아직 많지 않다. 그러나 한약이 세포독성이 약하면서도 암세포분화를 유도할 가능성이 높다는 점에서 향후 연구분야로 보여진다.

### III. 結 論

보다 效果的인 癌退治 研究를 위해 지금까지 修行되었던 韓國 韓醫學界의 癌에 대한 實驗 研究를 分析하여 向後 癌 研究 方向을 導出하였던 바 아래와 같은 結論을 얻었다.

1. 지금까지 韓醫學界의 癌 研究 動向은 細胞 毒性, 抗癌劑 副作用, 腫瘍 免疫, apoptosis, S-180에 대한 生命年長率, B16-F0에 의한 肺 臟 轉移 等에 관한 研究가 主이며, 일부 clonogenic assay, 細胞 附着 阻止, angiogenesis 및 cell-differentiation, 放射線 副作用 減少 等에 관한 研究도 修行되었다.
2. 韓醫學界에서는 抗癌劑 開發을 위한 分析의 研究 外에 韓醫學의 特性을 살릴 수 있는 藥物間의 相乘作用, 腫瘍 免疫, 抗癌劑와 放射線 療法 副作用 減少를 통한 東西協診 및 抗轉移 等에 관한 研究를 修行하며 分子生物學, gene therapy, angiogenesis 및 signal transduction 等의 研究도 補完할 必要가 있다고 본다.
3. 國內의으로 癌 研究를 修行하는 韓醫科大學 및 韓醫學 研究院에서는 各各의 特性있는 研究를 하고 全般的인 癌 研究보다는 肝癌, 肺癌, 胃癌 等 目標가 되는 癌을 選定하여 集中의 研究를 하는 것이 바람직하다고 본다.
4. 國際의으로 우리나라는 東洋圈에서 癌 臨床 實績이 많은 中國, 東西協診을 主로 하는 대 만, 基礎的 研究가 활발한 日本 等과 相互 協力 研究를 推進할 必要가 있다고 본다.

### 參 考 文 獻

1. 서울대학교의과대학 : 腫瘍學, 서울, 서울大學 校出版部, p.137, pp.1-3, 214-215, 225-234, 1989.
2. 豫防醫學과 公衆保健 編輯委員會 : 豫防醫學과 公衆保健, 서울, 癸丑文化社, p.426, 1987.
3. 統計廳 : 死亡原因統計年譜, 웃고문화사, p.21, 1995.
4. 孫泰重 編 : 病理學概論, 서울, 高文社, p.227, 1979.
5. 鞠永棕 編 : 高오스 藥理學, 서울, 汎文社, pp.701-710, 1986.
6. 河北醫學院 : 靈樞經校釋, 人民衛生出版社, 上卷 p.78,219, 下卷 p.37, 40, 12, 255, 326, 391, 1982.
7. 余桂清 : 歷代中醫腫瘍案論選粹, 北京, 北京出版社, pp.1-2, 1988.
8. 楊維傑主編 : 癌症腫瘍醫論醫話精選, 藥叢文化事業公司, pp. 1-4, 1989.
9. 김진웅 외 : 肝癌柱와 S-180에 對한 茵陳分劃의 抗腫瘍效果, 大韓東醫病理學會誌, 10권, pp.129-162, 1995.
10. 박정휘 외 : 葦莖湯, 加味葦莖湯의 A549에 대한 세포독성과 S-180D에 대한 항암효과, 大韓東醫病理學會誌, 10권, pp.217-245, 1995.
11. 하지용, 남우열 : 八物湯이 抗癌 및 免疫調節作用에 미치는 影響, 大韓東醫病理學會誌, 10권, pp.295-315, 1995.
12. 광계호 외 : 少陰人 補中益氣湯과 少陰人補中益氣湯加味方의 抗癌效果및 Cyclophosphamide에 의한 副作用減少에 미치는 影響, 大韓東醫病理學會誌, 10권 2호, pp.122-140, 1996.
13. 이석우 외 : 抗癌白朮散의 항암 및 항전이 효과에 관한 연구, 大韓東醫病理學會誌, 10권2호, pp.153-170, 1996.

14. 정현우, 전병훈 : 白鮮皮와 穿山甲이 人體 癌細胞柱에 미치는 細胞毒性的 效果, 大韓東醫病理學會誌, 11권1호, pp.58-64, 1997.
15. 구자권 외 : 平消丹加減方의 抗癌性에 關한 實驗的 研究, 大韓東醫病理學會誌, 11권1호, pp.49-57, 1997.
16. 李膳求, 河智容 : 異功散이 마우스 흑색종의 폐전이 억제에 미치는 抗癌 및 免疫作用에 關한 研究, 大韓東醫病理學會誌, 11권 1호, pp.21-30, 1997.
17. 양용만, 현진원, 임경화, 성민숙, 강삼식, 백우현, 배건우, 조현, 김형자, 우은란, 박호균, 박재갑 : 전통약용식물 및 각종 식물의 항암효과에 대한 연구(III), 生藥學會誌, 27권2호, pp.105-110, 1996.
18. 배기환, 이준성, 민병선 : L1210과 HL60 암세포에 대한 야생식물의 세포독성 검색, 生藥學會誌, 27권3호, pp.173-177, 1996.
19. 차배천, 김정애, 이용수 : 인삼 비당부와 땅빈대의 너암세포 독성작용, 生藥學會誌, 27권4호, pp.350-353, 1996.
20. 박성희, 조성지, 이인선, 이정옥, 이인자, 김종원 : 수종의 한국산 야생식물에서의 항암효과 검색, 生藥學會誌, 27권4호, pp.383-388, 1996.
21. 이유희, 강석균, 안병준 : 항암성 천연물 및 그 유사체(X)-L1210 및 S-180에 대한 하늘타리의 항암성, 藥學會誌, 30권4호, pp.193-197, 1986.
22. 배기환, 김환목, 이상명 : 녹수초의 항암활성 물질의 분리 및 항암력 평가, 藥學會誌, 40권2호, pp.225-229, 1996.
23. 손갑호 외 : 柴胡, 茵陳의 肝癌細胞에 對한 抗癌活性 및 抗癌劑와의 相乘作用, 大韓韓醫學會誌, 16권2호, pp.414-432, 1995.
24. 한중현, 유광석, 강성용, 紅花가 人體의 癌細胞柱에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 17권2호, pp.303-310, 1996.
25. 김동희, 김성훈 : 蒲公英分割의 肝癌細胞에 對한 抗癌活性과 抗癌劑와의 併用投與效果, 大韓韓醫學會誌, 16권2호, pp.386-412, 1995.
26. 조중생, 차창일, 안희영, 홍남표, 유기원 : 인삼 Saponin이 상악동암 배양세포에 미치는 영향, 慶熙醫學, 8권4호, pp.335-345, 1992.
27. 金東熙 : 加味地黃湯, 加味四君子湯 및 加味君子地黃湯의 抗腫瘍活性和 放射線 副作用 減少 效果, 大田大學校 韓醫科大學 博士學位論文, 1998.
28. 김성훈 외 : 가미소적백출산의 항암 및 항전이효과에 관한 연구, 보건복지부 중간보고 1997년.
29. 南相敏 : 消積白朮散 各 分割의 抗癌效果에 關한 研究, 大田大學校 韓醫科大學 博士學位論文, 1995.
30. 李永燦, 田炳薰 : 巴豆를 加味한 四君子湯 및 四物湯의 抗癌效果에 對한 研究, 東醫病理學會誌, 9卷, pp. 79-100, 1994.
31. 李權益 : 丹蔘의 抗癌效果와 活性物質 分離에 關한 研究, 大田大學校 韓醫科大學 博士學位論文, 1996.
32. 김수진 외 : 補中益氣湯 및 少陰人 補中益氣湯이 S-180에 대한 抗腫瘍效果와 Cyclophosphamide에 의한 副作用에 미치는 影響, 大韓東醫病理學會誌, 8권, pp.119-136, 1993.
33. 장중식 외 : 蔘茸湯이 S-180에 대한 항종양 효과와 Cyclophosphamide에 의한 부작용 감소에 미치는 영향, 大韓韓醫學會誌, 13권1호, pp.313-322, 1992.
34. 조성기, 조종관 : 消積白朮散의 항암, 면역증강 효과 및 Cisplatin의 신장독성억제에 미치는 영향에 관한 연구, 大韓韓醫學會誌, 14권2호, pp.281-304, 1993.
35. 한성규, 최승훈, 안규석 : 補中益氣湯, 手拈散 및 補中益氣湯合手拈散의 抗癌과 免疫調節作用에 關한 實驗的 研究, 慶熙韓醫大論文集, 18권1호, pp.15-26, 1995.

36. 金聖勳 : 白花蛇舌草로부터 抗癌活性 物質分離와 抗癌性 評價, 忠南大學校 藥學大學 博士學位論文, 1996.
37. 장성강, 김주현, 정윤신, 안동춘, 강명재, 이동근, 김상호 : 한국홍삼의 면역활성 및 항암효과에 관한 실험적 연구, 高麗人蔘學會誌, 18권3호, pp.151-159, 1994.
38. 김태운, 강성길 : 人蔘水鍼 前處置가 發癌豫防에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 9권2호, pp.33-44, 1988.
39. 임재훈, 우홍정, 김병운 : 數種의 韓藥物이 癌細胞 感受性에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 9권, pp.241-266, 1986.
40. 오천식, 김덕호 : 靈菇, 山慈花, 仙鶴草, 卷柏, 瓦松이 癌細胞 感受性에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 10권, pp.99-115, 1987.
41. 임사비나, 이혜정 : 3-methylcholanthrene 皮膚癌에 對한 刺鍼部位別 抗癌 및 免疫增強效果, 慶熙韓醫大論文集, 16권, pp.149-179, 1993.
42. 신민교, 송호준, 황금택 : 桑寄生 및 槲寄生 煎湯液이 마우스의 抗腫瘍 免疫反應에 미치는 影響, 本草分科學會誌, 9권1호, pp.25-44, 1994.
43. 송호준, 김태현 : 白花蛇舌草 煎湯液 投與가 마우스의 抗腫瘍 免疫反應에 미치는 影響, 本草分科學會誌, 9권1호, pp.83-96, 1994.
44. 金泰運 : 消積白朮散이 Bleomycin의 副作用減少와 抗癌效果에 미치는 影響, 大田大學校 韓醫科大學, 博士學位論文, 1996.
45. 안희덕 : 四物湯의 抗癌劑 副作用 抑制에 關한 實驗的 研究, 大韓東醫病理學會誌, 10권, pp.341-359, 1995.
46. 河智容 外 : Experimental Studies on Anti-tumor and Immunomodulatory Effects of Insamyangyoungtang(人蔘養榮湯), 국제어혈심포지움논문집, pp. 165-178, 1997.
47. 정현우 : 蒲公英 및 山查肉이 抗癌 및 免疫細胞에 미치는 影響, 국제어혈심포지움논문집, pp. 151-164, 1997.
48. 金正洙 : 參茸扶正湯의 放射線 照射로 損傷된 組織 恢復 및 造血 促進 效果, 慶熙大學校 韓醫科大學 博士學位論文, 1997.
49. 李栽東, 金在圭 : 鹿茸, 黃芪, 當歸水鍼이 放射線 被曝에 의한 免疫機能 低下에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 第17卷 第 2號, pp. 57-76, 1994.
50. 李綾基, 崔承勳, 安圭錫 : 數種 韓藥材가 생쥐의 骨髓 및 脾臟細胞의 造血促進과 放射線防禦에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 第19卷 第 2號, pp. 157-173, 1996.
51. 전병훈외 3인 : 수중한약의 암세포 분화유도에 관한 연구, 기초의학 보고서, 1997.
52. Lee-H-Y, Chung-H-Y, Kim-K-H, Lee-J-J, Kim-K-W : Induction of differentiation in the cultured F9 teratocarcinoma stem cells by triterpene acids. J. Cancer Res. Clin. Oncol., 120(9), 513-518, 1994.
53. Mosmann, T. : Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxic assays. J. Immunol. method, 65, 55-63, 1983.
54. Kotnik, V. and Fleischmann, W.R.Jr. : A simple and rapid method to determine hematopoietic growth factor activity, J. Immunol. Method, 129, 23, 1990.
55. Rubinstein, L.V., Paull, K.D., Shoemaker, R.H., Simmon, R.M., Skehan, P. and Boyd, M.R. : Correlation of screening data generated with a tetrazolium assay (MTT) versus a protein assay (SRB) against a broad panel of human tumor cell lines, Proceedings of the American Association for Cancer Research, 30, p.2418, 1989.

56. Skehan, P., Storeng, R., Scudiero, D., Monk, A., McMahon, J.D., Vistica, J., Warren, T., Kenney, S. and Boyd, M.R. ; New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. *J. Natl. Cancer Inst.*, 82(13), pp.1107-1112, 1990.
57. James Carmichael, William G. DeGraff, Adi.F. Gazdar, John D. Minna, and James B. Mitchell : Evaluation of a Tetrazolium-ased Semiautomated Colorimetric Assay : Assessment of Chemo- sensitivity Testing, *Cancer Research* 47, 936-942, 1987.
58. Spjut, R.W. and Perdue, R.E. : Plant folklore, a tool for predicting sources of antitumor activity, *Cancer Treat. Rep.*, 60, p.979, 1966.
59. Wiley, J. : *Metastasis*, Ciba Foundation, pp.42-48, 1988.
60. Thomas, K., Ronald, V., *Guidebook to the extracellular matrix and adhesion proteins*, p.3, 1993.
61. Murray, J. C., Garbisa, S., Liotta, L. : The role of tumor cell-basement membrane interactions in the metastatic process, *Metastasis*, p.169, 1980.
62. Liotta, L. A. : Tumor invasion and metastasis role of the extracellular matrix, Rhoads Memorial Awards Lecture, *Cancer Res.*, 46, p.1, 1986.
63. Vollmers, P. H. : Monoclonal antibodies inhibit the adhesion of mouse B16 melanoma cells in vitro and block lung metastasis in vivo, *Proc. Natl. Acad.* 80, pp.3729-3733, 1983.
64. Ikuo, S., Iida, J., Ogawa, J., Nishi, R., Sugimura, K., Tokura, S. and Azuma, I. : Inhibition of the metastasis of murine malignant melanoma by synthetic polymeric peptides containing core sequence of cell adhesive molecules, *Cancer Res.*, 49, pp.3815-3822, 1989.
65. Lin Yan et, al. : Inhibition of cell attachment by selite, *Cancer reserch* 52, 5803-5807, 1992.
66. Nishzuka Y : Studies on prospectives of protein kinase C, *Science* 233, 305, 1986.
67. Rovera, G., Santoli, D. : Human promyelicytic leukemia cells in culture differentiate into macrophage like cells when treated with a phorbol diester, *Proc. Natl Acad Sci USA* 76, 2779, 1979.
68. Merill AH, Sereni AM : Inhibition of phorbol ester dependent differnetiation of HL-60 by spingonine and other long chain bases, *J. Biol. Chem.* 261(27), 12610, 1985.
69. Yong Q. C. : Fatty acid modulation of tumor cell-platelet vessel wall interaction, *Cancer and Metatasis Review*, 11, pp.389-410, 1992.
70. Tanaka, K., Kohga, S., Ogawa, M., Ishihara, Tanaka, N. : Effect of ticlopidine on blood borne metastasis, mode of action of ticlopidine in inhibition of platelet aggregation in the rat, *Thrombos., Haemostas.*, 41, pp.436-449, 1979.
71. White Q. Chen et al : Fatty acid modulation of tumor cell-platelet vessel wall interaction. *Cancer and Metatasis REview* 11, 389-410, 1992.
72. 김성훈, 박경식, 유시용 : 생약복합제제 길경탕 및 가미길경탕의 항암효과(제1보), *生藥學會誌*, 27권1호, pp.37-41, 1996.
73. 김성훈, 박경식, 유시용 : 생약복합제제 길경탕 및 가미길경탕의 항암효과(제1보), *生藥學會誌*, 27권1호, pp.42-46, 1996.

74. 이 유희 : 수종의 항암생약으로부터 활성 성분 분리와 그 유도체의 항암효과, 충남대학교 대학원 약학박사학위논문, 1994.
75. 高昊奎 : 加味桂枝茯苓丸과 抗癌劑 併用時 子宮癌細胞(HeLa Cell)에 미치는 效果, 大田大學校 韓醫科大學 碩士學位論文, 1995.
76. 손경희, 이옥희, 이열남, 정해영, 이정준, 김규원 : 우르솔릭산의 혈관형성 억제활성, 약학회지 37, 532-537, 1993.
77. 광계호, 임낙철, 김성훈 : 腫瘍의 化學療法과 放射線療法의 副作用에 대한 韓方藥物療法, 東醫病理學會誌 제9권2호, pp.45-88, 1995.
78. 崔昇勳 : 放射線 照射後의 N:GP(S) mouse 脾臟細胞 增殖에 미치는 補中益氣湯과 四六湯의 效果, pp.110-239, 제1회 동양의학 국제 심포지움논문집, 1995.
79. 柳浩粉 : 荊蓬煎丸料가 女性癌細胞 및 마우스 免疫細胞에 미치는 影響, 大田大學校 韓醫科大學 博士學位論文, 1998.