

## 소화기계암의 수술후 면역기능에 대한 고려홍삼의 효과

서성옥 · 정철현 · 조민영 · 손길수

고려대학교 의과대학 일반외과학 교실

(1997년 12월 6일 접수)

## The Effect of Red Ginseng for Postoperative Immune Response in Gastrointestinal Carcinoma

Sung Ock Suh, Cheul Hyun Jeung, Min Young Cho and Gil Soo Soon

Department of Surgery, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

(Received December 6, 1997)

**Abstracts :** (Backgrounds) This study was performed to evaluate the usefulness of red ginseng extract as adjuvant therapeutic agent improving immune function in immune compromising gastrointestinal carcinoma patient. (Material and Methods) We were treated 72 patients with two groups after we were undertaken the curative resection for gastrointestinal carcinoma; 1) only chemotherapy and immunotherapy (control group) 2) chemotherapy and immunotherapy with 4500 mg (15 tablets) red ginseng for 6 months (study group). For investigating the immunologic alternations alongside the numerical changes in peripheral blood lymphocyte and their subsets in the gastrointestinal carcinoma patients, lymphocyte surface markers were determined by monoclonal antibodies on the preoperative day, postoperative 1 months, 3 months, 6 months, 12 months and 18 months in 40 controls and 32 red ginseng groups in gastrointestinal carcinoma patients which was recruited at Korea University Hospital from March, 1995 to January, 1997. The patient was measured and compared in both groups with the body weight, total protein and albumin, blood hematocrit and hemoglobin, total leukocyte, lymphocyte and lymphocyte subsets count in peripheral blood through planned schedules. (Conclusion) This data suggests that red ginseng may be useful as an adjuvant therapeutic agent for improving the immune function after curative operation for immune compromising gastrointestinal carcinoma patients.

**Key words :** Ginseng, Immunity, Gastrointestinal carcinoma.

### 서 론

인삼은 약 2000년 전부터 의약용으로 사용되기 시작한 이래 한방에서는 영약 또는 선약으로 취급되어 왔다.<sup>1,2)</sup> 그러나 현재까지는 과학적 실험을 근거로 한 보고 또한 희소하여 인삼의 효능이 널리 인정받고 있지 못한 실정이다. 최근에 이르러 국내외적으로 인삼의 약리작용에 관한 과학적인 연구실험 결과들이 많이 보고되고 특히 중추신경계, 각종 체내물질대사, 혈액과 조혈작용, 핵산합성 및 암세포의 발생 또는 암

세포의 증식을 억제하는 것으로 보고<sup>3-7)</sup>하고 있어 인삼효능에 대한 관심이 매우 고조되고 있다.

Brekhman<sup>8)</sup>은 인삼의 glycoside는 적응력(adaptogenic activity)을 갖고 있어 인체의 질병원인이 되는 각종자극에 대해 비특이적으로 저항할 수 있는 방어력을 강화시켜주는 효력이 있다고 주장하였다. 국내에서 인삼의 항암성 보고는 1965년 우<sup>9)</sup>의 "The effect of Korean ginseng on the growth rate of cell"에서 인삼 투여시 세포의 DNA와 단백질함량의 변화를 관찰하여 세포증식억제효과를 보고하였다. 김<sup>10,11)</sup>등은 인삼의 성

분 중 polyacetylene계의 panaxydol, panaxynol 그리고 panaxytriol이 항암효과가 있다고, 황<sup>12)</sup>은 또한 Panax 인삼 추출물은 실험실에서 쥐의 간과 신장에서 RNA와 단백질합성을 자극한 것으로 알려졌고,<sup>13, 14, 15)</sup> 차<sup>16)</sup>등은 인삼의 지용성 성분 중 polyacetylene계 화합물에 cytotoxic activity가 있다고 발표하였다 또다른 보고는 인삼이 포유동물에서 macromolecular synthesis를 억제한다고 주장하였다.<sup>12, 17)</sup> 최근 윤<sup>11, 18, 19, 21, 21, 22)</sup>등은 동물 실험에서 mouse sarcoma 180 cell에서 단백질합성을 억제하고 RNA, DNA합성을 억제하는 cytotoxic activity가 있다고 주장 하였다. 박등은 인삼추출물은 세포증식에 중요한 신호전달체제인 protein kinase C의 활성을 감소시켜 암세포의 증식이 억제되었다고 보고 하였으며,<sup>20)</sup> 이외에도 정<sup>22)</sup>은 생쥐의 대식세포 종양 치사 활성화와 항암효과에 미치는 인삼 saponin분획물과 cyclophosphamide의 영향에서 인삼의 면역효과를 김<sup>23)</sup>등은 인삼투여가 수술 후 위암환자의 영양상태 및 면역기능향진을 강조한 바 있다. 이들 여러 논문의 주된 내용은 인삼의 약리작용은 물론 기초대사 항진, 혈청단백질 증가, 혈청단백질 fraction의 변화, 혈구 수의 증가 뿐만아니라,<sup>24, 25, 26, 27, 28, 29)</sup> 인삼의 항암성분이 암세포에 직접 작용하여 증식을 억제하는 직접효과<sup>9, 30, 31, 32)</sup>와 숙주의 방어능력과 면역기전 강화에 의한 간접효과<sup>33, 34, 35)</sup>를 갖고 있다고 주장하고 있으나 이를 과학적으로 인정받기 위해 인삼의 단일성분수준에서 검사결과 동물실험에서 효과를 확실하게 증명해야 하며 나아가 임상실험 결과가 뒤따라야 한다고 사료된다.

이에 본 연구는 기존의 실험실 및 동물실험을 기초로 얻은 논문을 토대로 인삼효과의 판정기준은 많은 차이가 있으나 1995년도의 연구결과 항암면역 효과가 있다고 결론을 얻어 지속적인 연구의 필요성이 요구되어 1996년도에 고려대학교 의과대학 외과에서 소화기계암으로 수술을 시행한 환자들을 연구대상으로 홍삼을 복용시킨 군과 대조군을 비교하여 홍삼이 환자의 수술후 환자상태와 면역기능에 장기간 어떠한 영향을 주는지 알아보기 위하여 1995년 1차년도의 지속적인 연구와 1996년도 2차년도의 연구를 토대로 약 18개월간 본 연구를 시행하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구 대상

1995년 3월부터 1997년 1월까지 고려대학교 의과대학 일반외과학교실에서 입원하여 소화기계 암으로 진단받고 동일 수술자에 의해 근치적 절제술을 시행 받은 환자들을 연구대상으로 하였다. 수술 후 환자들은 외과학교실의 계획된 방법에 따라 picivanil OK 432와 leukovorin등으로 면역요법을 시행하였고 5-fluorouracil과 cisplatinum으로 항암화학요법을 매 2개월마다 5회 투여를 1년간 하였으며 경구로 5-fluorouracil을 1년 동안 계속 투여하였다. 기타 방사선 치료나 사망한 경우의 환자는 연구대상에서 제외되었다.

환자는 무작위선택으로 홍삼투여군과 대조군으로 나누고 무작위추출 방법은 외과에 입원한 순서에 따라 정하였다. 통계처리는 student *t-test*를 이용하였으며, 통계적으로 *p-value*가 0.005이하인 경우에 유의성이 있는 것으로 정하였다.

실험군의 환자에게 본 연구의 목적과 방법을 충분히 설명 후 본 연구에 협조적인 환자에게 경구로 홍삼분말을 복용시켰으며 대조군에 대하여는 외래로 정기적인 진료시 비교 관찰하였다.

### 2. 연구 방법 및 범위

실험군에 투여한 홍삼제제는 한국 인삼 연초 연구소에서 6년근 인삼을 한 캡슐당 300 mg의 홍삼 분말을 제공받아 실험군의 환자들에게 식사 후 경구 투여가 가능한 수술 후 5일부터 포장된 홍삼분말을 무상으로 제공한 후 6개월간 매일 4500 mg(15 캡슐)씩 식후 복용하도록 하였으며 환자 선정 기준은 다음과 같다.

연구는 총 72예로 대조군 40예와 홍삼을 투여한 실험군 32예를 연구 대상으로 하였다. 대조군은 1995년 1차년도 소화기계 암으로 절제수술을 받은 경우의 환자 48명 중 20명에서 홍삼투여군으로 다른 28명은 홍삼을 투여하지 않은 대조군으로 정하여 1997년 1월까지 정기적인 추적 조사를 하였다. 1996년인 2차년도에는 1995년도와 같은 방법으로 수술받은 환자를 24명을 홍삼투여군 12명, 대조군 12명을 정하였으며 실험군의 환자들에게 홍삼분말을 입원시에는 매일, 퇴원시에는 한달치를 제공하여 매달 외래를 방문하게 유도하였으며 총 6개월간의 홍삼을 투여 하였다. 각군의 대상환자들에 대하여 추적기간 중 환자의 전신상태, 체중증감 여부, 혈액조건, 혈청 단백질 및 알부민치를 수술 전, 수술 후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월마다 조사 하였다. 또한 암환자의 면

역기능을 평가하기 위하여 수술 전, 수술 후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월째 flowcytometry를 이용하여 총 백혈구수와 백분율, 총 림파구수, T-cell, B-cell, suppressor/cytotoxic cell, helper cell/inducer cell, natural killer cell 그리고 activated T cell을 측정하였다.

림파구항원검사를 측정하기 위하여 flowcytometry를 이용하였으며 이는 환자의 혈액을 채취하기 위하여 EDTA(K3)vacutainer나 heparinized vacutainer를 이용하여 각각 시험관에 labelling후 20  $\mu$ l reagent(monoclonal)을 각각 시험관에 분주한다. 그 위에 50  $\mu$ l 혈액을 분주하여 약하게 vortex하여 15분간 실온인 암소에서 incubation한다. 다음 2 ml lysing 용액을 각 시험관에 분주 후 곧 vortex하고 10분간 실온에서 빛을 차단시켜 incubation한다. 300 $\times$ gm에서 5분간 1500 rpm에서 원심분리한다.

상층을 모두 제거하고 50  $\mu$ l정도를 남게한다. 2 ml의 PBS를 넣어 vortex후 다시 250 $\times$ gm에서 5분간 1500 rpm에서 원심분리한다. 상층액 모두를 제거하고 50  $\mu$ l 만 남게한다 50  $\mu$ l의 PBS를 첨가하여 Becton Dickinson immunocytometry system인 FACS 주사로 분석한다.

이의 원리는 림파구 표면에는 세포의 배열, 기능적 활성도, 분화의 정도에 따라 다른 항원(CD)을 발현하게된다. 이들 항원은 단클론성 항체를 이용하여 측정하는데 과거에는 직접 혹은 간접면역형광법, 면역비드법등으로 측정하였으나 현재는 fluorescent reagent를 이용하여 세포의 물리적 화학적 특성을 측정하는 기계인 flowcytometry로 측정한다. 이는 2가지 또는 3가지의 형광을 동시에 판독가능하여 다른 형광 물질을 붙인 단클론성항체를 이용하면 두가지 혹은 세가지 림파구 이형을 동시에 측정 가능하다.

림파구 항원검사는 인간 림파구의 주된 그룹인 T 림파구, B 림파구, 자연살해세포와 이들의 아형인 helper/inducer cell, suppressor/cytotoxic cell, ac-

tivated T 림파구 비율과 절대수치를 알아보기 위해 fluochrome-conjugated monoclonal antibody를 림파구에 반응시켜 림파구표면의 항원을 측정하는 검사이며 이의 구성은 다음과 같다.

CD3/CD19  $\longrightarrow$  T cell(CD 3)—FITC  
 $\longrightarrow$  B cell(CD19)—PE

CD4/CD8  $\longrightarrow$  T helper/inducer cell(CD4)—FITC  
 $\longrightarrow$  T suppressor/cytotoxic cell(CD8)  
 —PE

CD3/CD16+CD56  $\longrightarrow$  Non MHC restricted cy-  
 totoxic T cell  
 CD3—FITC+(CD16+  
 CD56)—PE  
 $\longrightarrow$  B cell(CD16+CD56)—PE

검체는 EDTA처리 혈액 1cc이상(WBC count가 2 $\times$ 1000개/mm<sup>3</sup>면 더 많은 검체가 필요)필요 하며, 검체채취후 실온에서 6시간 이내에 검체처리해야하며, CDC를 동시에 검사해야 한다. 림파구항원검사는 일차성과 이차성 면역결핍증, 자가면역결핍증, 장기이식 환자에서 주로 시행하는 검사이다.

## 결과 및 고찰

1) 전체 대상환자는 총 72명으로 전체 평균연령은 55.6세이며, 남자가 41예, 여자가 31예로 남녀비는 1.3:1이다. 이중 위암 36예, 대장암 36예이며, 대조군 40예와 홍삼실험군 32예이다. 대조군 40예중 연령분포는 29세에서 68세로 평균 54.6세로 남자가 23예, 여자 17예로 남녀비는 1.4:1 였다. 이중 21예는 위암, 19예는 대장암환자이며 실험군은 32예중 연령은 27세에서 82세로 평균 56.5세 였으며 남자 18예, 여자 14예로 남녀비는 1.3:1 이며 이중 15예는 위암, 17예는 대장암환자이다. 두군에서 근치적 수술 후 항

Table 1. Patient's characteristics

Age	Sex(M/F)		Cancer		Total	
	Male	Female	Gastric	Colon		
Control	54.6 $\pm$ 13.37	23	17(1.4:1)	21	19	40
Ginseng	56.5 $\pm$ 12.68	18	14(1.3:1)	15	17	32
Total	55.6 $\pm$ 13.0	41	31(1.3:1)	36	36	72

**Table 2.** General conditions in cancer patients

	Preoperative		Postoperative				
	day	1 month	3 month	6 month	1 year	1.5 year	
Weight (Kg)	Control	59.2±09.1	56.8±09.2	56.8±90.6	57.9±09.5	54.5±09.6	56.5
	Ginseng	61.3±12.8	59.1±13.1	60.6±13.2	59.6±18.9	66.5±14.9	66.6
Pro/albumin (g/dl)	Control	6.3/3.9	6.1/3.6	6.8/4.0	6.9/4.3	7.2/4.1	7.3/4.2
	Ginseng	6.7/4.1	6.2/3.7	6.8/4.2	6.9/5.0	7.2/4.5	7.3/4.4
Hb/Hct (g/dl/%)	Control	12.0/35.1	11.4/34.4	11.8/34.6	12.2/34.9	13.5/40.2	13.0/40.1
	Ginseng	12.4/37.1	11.9/34.0	10.9/31.2	12.4/33.3	12.3/34.1	12.5/35.4

**Table 3.** Total leukocyte counts

	Preoperative			Postoperative		
	day	1month 3	month 6	month 1	year 1.5	year
Control Group	8.22±3.8	10.40±9.9	7.63±3.8	6.89±2.0	6.35±1.9	6.84±2.8
Ginseng Group	8.75±3.6	8.25±3.9	7.38±2.3	6.79±1.9	7.53±2.8	9.58±9.1
P value	0.5680	0.3229	0.8059	0.8463	0.1323	0.2810

**Table 3-1.** Total leukocyte counts

	Lymphocyte		Monocyte Granulocyte			
	Control	Ginseng	Control	Ginseng	Control	Ginseng
Preoperative						
1 day	26.2±9.3	24.2±12.0	7.0±2.5	6.7±2.2	66.7±9.7	68.9±12.0
Postoperative						
1 month	21.2±9.3	26.6±12.1	7.3±2.9	7.5±2.0	71.8±10.4	64.8±11.4
3 month	26.8±10.3	32.8±10.1	7.1±3.0	6.9±1.9	66.2±10.8	63.4±12.9
6 month	25.2±9.6	34.5±11.3	7.3±2.3	9.4±1.9	67.4±10.0	58.3±12.0
1 year	26.8±11.8	31.2±10.2	6.2±1.6	6.4±1.7	67.2±12.0	62.9±11.0
1.5 year	28.6±15.2	32.4±08.2	5.9±1.7	5.7±0.7	65.6±15.8	62.0±08.9

암면역요법을 시행하였으며 연구대상의 추적기간 중 사망한 예는 연구대상에서 제외되었다.

2) 다음은 환자의 전신 상태와 검사소견이다. 환자 체중(kg)은 수술전, 수술후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 실시하여 대조군에서 59.2, 56.8, 56.8, 57.9, 54.5, 56.5였으며, 실험군에서 61.3, 59.1, 60.6, 59.5, 66.6, 66., 6으로 대조군보다 실험군에서 체중이 현저하게 증가했으나 통계적 유의성은 없었다.

3) 헤모그로빈(g/dl)은 수술전, 수술후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 실시하여 대조군에서 12.0, 11.4, 11.8, 12.2, 13.5, 13.0였으며 홍삼을 투여한 실험군에서 12.4, 11.9, 10.9, 12.4, 13.3, 12.5이었다. 혈청총단백질(g/dl)은 대조군에서 6.3, 6.1, 6.8, 6.9, 7.2, 7.3이며 홍삼을 투여한 실험군에서는 6.7,

6.2, 6.8, 6.9, 7.2, 7.3 이었다.

4) 총백혈구수(수×1000/mm<sup>3</sup>)는 수술전, 수술후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 실시하여 대조군에서 8.22, 10.40, 7.63, 6.89, 6.35, 6.84개였으며 홍삼을 투여한 실험군에서 8.75, 8.25, 7.38, 6.79, 7.53, 9.58개로 홍삼군에서 홍삼투여 12개월과 18개월에서 증가하였다. 총 백혈구수 중 림프구, 단핵구수, 과립구수는 두 군간에 통계적 변화는 없었다.

5) 백혈구중 T-세포수(수/mm<sup>3</sup>)는 수술전, 수술후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 실시하여 대조군에서 1324, 1675, 1268, 1046, 1031, 1264개였으며 홍삼을 투여한 실험군에서는 1355, 1368, 1668, 1510, 1356, 1283개로 홍삼을 투여한 실험군에서 점진적인 증가를 보이면서 수술 후 6개월, 12개월에 통

**Table 4.** T cell and B cell counts

	T Cell			B Cell		
	Control	Ginseng	P value	Control	Ginseng	P value
Preoperative						
1 day	1324.0±559	1355.0±637	0.8379	255.4±148	307.6±190	0.2227
Postoperative						
1 month	1675.6±537	1367.9±645	0.6497	222.6±159	280.4±140	0.1783
3 month	1236.3±743	1518.6±606	0.0841	158.2±93	356.9±233	0.0002*
6 month	1045.6±542	1509.6±730	0.0097*	173.2±103	285.4±175	0.0037*
1 year	1031.4±408	1356.3±427	0.0193*	190.6±102	307.8±143	0.0046*
1.5 year	1264.7±758	1282.9±457	0.4670*	238.1±067	238.1±067	0.0347*

\* Statistically significant

**Table 5.** Suppressor/cytotoxic cell and helper/inducer cell counts

	Suppressor/cytotoxic cell			Helper/inducer cell		
	Control	Ginseng	P value	Control	Ginseng	P value
Preoperative						
day	622.8±287	629.3±347	0.9354	892.3±376	856.2±391	0.7089
Postoperative						
1 month	592.6±516	706.7±452	0.4084	712.2±330	860.0±399	0.1543
3 month	695.2±427	861.1±428	0.2023	743.9±387	987.4±517	0.0716
6 month	603.8±335	756.4±386	0.1069	695.0±300	981.4±469	0.0060*
1 year	486.7±236	692.2±238	0.0068*	686.5±382	859.3±336	0.1235
1.5 year	470.1±291	647.1±191	0.1546	710.9±401	895.7±388	0.2918

\* Statistically significant

**Table 6.** Natural killer cell and activated T cell counts

	Natural killer cells			Activated T cell		
	Control	Ginseng	P value	Control	Ginseng	P value
Preoperative						
day	363.1±248	340.3±201	0.6928	330.0±221	339.9±233	0.8621
Postoperative						
1 month	530.7±372	402.1±353	0.6077	249.2±166	337.1±252	0.1449
3 month	503.6±343	565.7±363	0.5549	351.9±262	388.9±220	0.6239
6 month	385.2±269	513.9±300	0.0883	311.3±253	341.1±184	0.6109
1 year	334.7±197	453.7±420	0.0614	202.8±159	326.7±138	0.0081*
1.5 year	317.1±092	497.1±500	0.0082*	200.0±198	306.7±110	0.2285

\* Statistically significant

계적으로 유의성 있게 증가하였다.

6) 백혈구수 중 B-세포수(수/mm<sup>3</sup>)는 수술 전, 수술 후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 실시하여 대조군에서 255, 223, 158, 173, 191, 238개였으며 홍삼을 투여한 실험군에서는 307, 280, 357, 285, 308, 370개로 홍삼을 투여한 군에서 전반적인 B-세포의 증가를 관찰할 수 있었으며, 특히 3개월부터 18개월

까지 통계적으로 유의한 증가를 나타냈다.

7) T-세포의 아형인 suppressor/cytotoxic 세포수(수/mm<sup>3</sup>)는 수술 전, 수술 후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 실시하여 대조군에서 623, 593, 695, 603, 486, 470개였으며 홍삼을 투여한 실험군에서는 629, 707, 861, 756, 692, 647개로 나타나 대조군과 실험군에서 전반적인 증가를 보이며, 특히 홍삼

투여 12월에 실험군에서 통계적으로 유의한 증가를 나타냈다.

8) T-세포의 아형인 helper/inducer 세포수(수/mm<sup>3</sup>)는 수술 전, 수술 후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 실시하여 대조군에서 892, 712, 744, 695, 687, 711 개였으며 홍삼을 투여한 실험군에서는 856, 860, 987, 981, 859, 896개로 나타나 대조군보다 실험군에서 증가를 보였으며, 특히 수술 후 6개월에 실험군에서 현저한 증가를 보여 통계적 유의성을 나타냈다.

9) T-세포의 아형인 자연살해세포수(수/mm<sup>3</sup>)는 수술전, 수술후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 실시하여 대조군에서 363, 531, 504, 385, 335, 317개였으며 홍삼을 투여한 실험군에서는 340, 402, 566, 514, 454, 497개로 나타나 대조군과 실험군에서 비슷하였으나 수술 후 18개월에 통계적으로 홍삼투여 실험군에서 통계적인 유의성이 있었다.

10) T-세포의 아형인 activated T 세포수(수/mm<sup>3</sup>)는 수술 전, 수술 후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 실시하여 대조군에서 330, 249, 352, 311, 203, 200개였으며 홍삼을 투여한 실험군에서는 340, 337, 389, 341, 327, 307개로 나타나 대조군보다 실험군에서 전반적으로 증가하였으며 홍삼투여 12개월에 통계적 유의성이 있었다.

## 고 찰

우리나라의 인삼은 국제적으로 가장 잘 알려져 있어 거의 모든 질환에 효과적으로 광범위하게 이용되어 왔다. 특히 인삼의 항암효과에 대하여 많은 연구자들은 좋은 결과를 보고<sup>3, 33, 34, 36, 37, 38)</sup>하나 일부에서는 그 유효성이 부인되는 보고도 있다.<sup>39, 40, 41)</sup> 최근 보고는 항암효과, 암의 면역기능강화등 각종 암을 해결하려는 노력을 경주해 왔다.

그러나 암의 근본적인 치료 및 예방면에서 확실한 방법이 없고 아직은 수술치료와 병행하는 방법인 항암치료와 면역치료법, 방사선요법으로 치료를 기대하는 실정이다. 현재까지 밝혀진 바에 의하면 인삼에 항암성분이 있어 직접적으로 종양의 성장을 억제하는 작용이 있고,<sup>3, 31, 42)</sup> 숙주의 방어능력을 향상시켜 종양의 면역감시기전에 작용하여 대사촉진이나 면역기능을 강화하여 자연살해 세포의 활성화,<sup>20, 32)</sup> IL-2ac-

tivated NK세포, LAK세포, macrophage migration inhibitory factor등으로 면역기능 및 백혈구 유주능의 증강효과를 얻는 간접적인 항암효과<sup>45, 50)</sup>를 얻는 경우도 있다.

인삼이 암세포의 증식을 억제한다는 보고는 Lazarev,<sup>43)</sup> Mironova<sup>42)</sup> Yaremenko<sup>41)</sup>등이 동물실험에서 연구보고 하였으며, 윤, 이<sup>45)</sup>등은 인삼의 ethylacetate 추출물을 "The effect of cytotoxic fractions of Korean Ginseng roots on macromolecular synthesis in cancer cells" 연구논문에서 암세포의 증식뿐만 아니라 DNA 및 RNA의 생합성을 현저하게 억제함을 관찰하였다.

Murata와 Hirono<sup>69)</sup>는 수술받은 위암환자 71예, 간암 8예, 대장암 11예 유방암 4예, 기타 7예등 총 101예에 인삼성분인 prostisol을 장기간 투여하여 70%의 암환자에서 증상의 경감과 재발지연을 보고하였으며 Brekhmand<sup>8)</sup>은 인삼의 직접적인 항암작용보다 비특이적인(adaptogen)신체 저항력의 강화를 가져온다고 보고하여 암의 치료약보다는 암발생의 예방 또는 지연할 수 있는 가능성을 추구하고 있다.

진행된 암환자에서 면역기능의 장애는 이미 여러 연구자들에 의해 보고<sup>44, 45)</sup>되어 왔으며 모든 암환자에서 예후와 면역적격성(immunocompetence)의 관계는 밀접하다. 암환자의 면역성을 검사하면 여러가지 면역 검사의 종류, 암의 단계별 상태, 병리조직학적 소견에 따라 예후를 예측할 수 있다.<sup>51, 52, 53)</sup> 과거에 암환자에서 환자의 림파구와 단핵백혈구세포를 측정하여 정상수치 이하에서 정상인 경우와 비교하여 암의 재발이나 생존율이 불량하다고 보고하는 때도 있었으며<sup>54, 55, 56)</sup>저자의 경우 실험군이 대조군보다 백혈구와 단핵백혈구가 약간 증가하였으나 과립백혈구는 홍삼투여 후 6개월에 통계적 유의성이 있는 현저한 감소를 보였다.

소화기계 암으로 인한 면역 장애는 말초혈중 림파구의 변화와 림파구아형세포(lymphocyte subsets) 변화<sup>57)</sup>의 정도가 관심의 대상이다.

최근들어 단일클론항체(monoclonal antibody)를 이용한 Becton Dickinson immunocytometry system을 이용한 FACS scan(R)으로 표면 림파구집합을 용이하게 측정할 수 있고 이전의 방법보다 정확하기 때문에 암에 널리 적용되고 있다. 일반적으로 암에 대한 생체의 면역 상태는 림파구아형검사인 세포성 면역인 T 세포와 체액성 면역인 B 세포의 측정<sup>58)</sup>은 물론 이들

의 subgroup인 helper T cell, suppressor T cell, cytotoxic T cell, natural killer cell, activated T cell을 측정하여 임상에 이용하고 있다. 특히 이들 중 suppressor/cytotoxic cell은 lymphokine, cytokine 또는 인삼과 같은 어떤 물질에 의해 활성화 될 수 있다.

그러나 실질적으로 면역기능장애가 발생하는 기전은 알 수 없지만 이는 인체면역의 기능적, 양적장애가 결국 암의 진행을 촉진하는 것은 확실하다<sup>47)</sup> 암의 진행이 심하거나, 절제불가능할 경우 T세포의 감소가 현저하며 B세포의 감소는 암의 진행도와 밀접한 관계는 적은것 같다.<sup>59, 60)</sup>

특히 위암에서 면역장애를 알기 위한 림파구아형 검사는 위암의 진행정도에 따라서 변화를 가져와 1기 위암에서는 별다른 변화가 없지만 2기에서는 T 세포의 감소, 3기에서는 T와 B세포의 감소 4기에서는 자연살해세포까지 감소됨을 보고하였다<sup>46)</sup> 여기에서 우리는 암의 생성 및 진행과 면역상태와의 관계와 면역상태와 예후와의 관계가 두가지 의문이 생긴다.

이전의 여러 보고는 일반적인 면역은 진행된 암에서 감소된다고 보고하였다.<sup>57, 59, 66)</sup> 진행된 암에서 이는 말초혈액에서 이들 림파구의 기능적, 양적 변화는 암의 종류에 따라 환자의, 환경에 따라 변화되리라고 예측할 수 있다.

저자는 홍삼을 투여한 실험군에서 면역능에 대한 기능적 변수는 알 수 없었으나 양적변화인 현저한 T 세포증가를 관찰할 수 있었으며 특히 홍삼투여후 3개월과 6개월에 통계적 유의성 있게 T 세포의 증가를 관찰할 수 있었다. 동시에 B세포 역시 근처적 절제술 후 5일과 홍삼투여후 1개월부터 증가하다가 6개월에 통계적 유의성 있게 B 세포의 증가를 보여 주었다.

다만 암세포에 의한 억제능이 활성화되는 결과이거나 체액성 요인으로 설명될 수 있다. 소화기계 암에서 흥미 있는 것은 암의 진행이 심할수록 림파구아형은 더욱 더 저하되고 면역조절균형이 작용하여 암의 초기에는 CD8(suppressor/cytotoxic cell)이 CD4(inducer/helper cell)보다 현저히 감소되어 결국 CD4:CD8가 증가된다는 것이 대체적으로 알맞는 설명이며 Tsuyuguchi<sup>68)</sup>등은 초기 폐암에서 CD8:CD4 수치의 감소는 암의 진행된다는 증거이며 홍<sup>67)</sup>등은 CD8:CD4 수치변화가 없던 1기와 2기 위암에서 CD8:CD4 수치의 변화는 암의 진행을 의미한다고 주장하였다.

그러나 암의 발생과 진행에 있어서 CD8:CD4 수

치와 림파구아형검사의 역할은 더 많은 연구와 경험 이 필요할 것으로 사료된다. 본 연구에서 실험군에서 CD8은 대조군에서보다 1개월, 3개월, 6개월에서 점진적 증가를 보여주었으며 특히 홍삼투여 3개월과 6개월에서 통계적으로 유의성있게 증가하였다. CD4는 수술 후 5일에 증가되었고 CD8:CD4는 홍삼투여군에서 수술 전과 수술 후 5일에 감소하다가 수술 후 1개월부터 상승하였으나 통계적 유의성은 없다.

CD8이 활성화 되려면 특이성 항원이나 비특이성 항원이 있어야 하며 이를 costimulation signal이라고 하는데 인삼의 어떤 성분이 이런 비특이성 항원역할을 하여 면역기능을 활성화 한다고 예측할 수 있다.

암으로부터 면역장애를 알기 위해 항암면역성(antitumor immunity)에 대한 기능적, 양적변수를 여러 종류의 암에서 측정하였으며 기능적 변수로써 어떤 항원이나 유사분열물질(mitogen)에 대한 말초 림파구의 증식성 활동력과 표적세포에 대한 말초 림파구의 세포독성력(cytotoxicity)을 연구해 왔다. 또한 자연살해세포와 LAK 세포의 활동성은 절제불가능한 소화기계암에서 크게 억제되고 표적세포에 대한 세포독성력이 장애를 가졌고 IL-2에 반응하는 기능적인 장애를 갖고 있다.<sup>67)</sup>

윤<sup>45, 46)</sup>등은 신생 마우스를 통한 동물실험에서 인삼의 항암작용기전은 면역세포인 자연살해세포의 활성화도의 증강을 비롯한 림파구들이 관여할 것으로 주장하였다. 소화기계 암으로 인한 면역 장애와 말초혈중 림파구의 변화와 림파구아형 림파구아형 변화<sup>1, 2)</sup>의 정도가 관심의 대상이다.

본 연구에서 자연살해세포는 수술 후 5일부터 증가하다가 계속적인 완만한 상승을 보여주었으며 홍삼을 투여한 실험군에서 현저한 증가를 보여주어 수술 후 6개월에 통계적으로 유의성이 있었다. Wybran<sup>65)</sup>은 전 T 세포 수보다는 활동성 T 세포(activated T cell)가 보다 예민하다고 주장하며 500예의 고형암의 림파구집합검사를 시행하여 국소 재발된 암에서 정상 T세포에비해 활동성 T 세포의 감소를 보고하여 활동성 T 세포의 의의를 강조하였다. 저자의 경우 수술 후 홍삼투여군에서 대조군보다 완만한 상승을 보인 반면에 대조군에서는 수술 후 1개월에서 상승 후 수술 전 상태로 감소를 보이는 대조를 나타냈다.

암의 이러한 면역성 검사는 그러나 환자의 영양상태 특히 혈중 단백질과 알부민 수치와, 항암화학요법

후, 습관성 흡연자는 면역저하에 밀접한 관계가 있으며 실제적으로 이 분야에 대한 연구가 진행되어야 하며, 말기 소화기계 암에서 체중감소 가져오고 혈중 단백질과 알부민치의 심한 감소는 면역기능의 저하는 관찰할 수 있다고 하였으나<sup>1)</sup> 본 연구에서는 말기 소화기계암의 연구대상에서 제외되어 체중증가와 정기적인 항암화학요법 치료전후, 혈중단백질과 알부민의 감소는 물론 면역기능의 저하는 없었다.

## 결 론

고려홍삼을 장기간 투여한 환자에서 단일크론 항체를 이용하여 FACS scan을 통해 혈중 림파구아형검사를 시행하여 면역기능을 확인하고자 1995년 3월부터 1996년 2월말까지 1차 연구를 포함하여 계속적인 추적조사와 1996년 5월부터 1997년 1월까지 고려대학병원 외과학교실에서 위암, 대장암등 소화기계 암으로 진단받고 근치적 절제술을 받은 32예 환자를 대상으로 무작위선택으로 홍삼을 투여한 실험군과 대조군으로 나눈 후 두 군에 대해 동일한 조건하에 항암면역요법을 실시한 후 식이가 가능한 수술 후 5일부터 협조에 동의한 12예에 대해 홍삼분말정제 4500 mg을 복용하여 6개월간 투여하였고 대조군은 입원 또는 외래에서 정기적인 검진을 통해 추적 조사하였다.

1) 전체 대상환자는 총 72예로 실험군은 32예로 평균연령은 56.5세 였으며 남자 18예, 여자 14예로 남녀비는 1.3:1이며 대조군은 평균연령은 54.6세로 남자 23예, 여자 17예로 남녀비는 1.4:1였다. 실험군의 환자분포를 보면 15예는 위암, 17예는 대장 암환자이며, 대상군21예는 위암, 19예는 대장암이었다. 모두 근치적 수술후 항암면역요법을 시행하였으며 연구대상의 추적기간 중 사망한 예는 연구 대상에서 제외되었다.

2) 환자체중(kg)은 수술 전, 수술 후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 실시하여 대조군보다 실험군에서 체중이 현저하게 증가했으나 통계적 특이성은 없었다.

3) 헤모글로빈은 수술 전, 수술 후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 실시하여 대조군과 홍삼을 투여한 실험군에서 비슷하였다. 혈청총단백질과 알부민 수치는 대조군과 홍삼을 투여한 실험군에서 비슷하였다.

4) 총백혈구수( $\text{수} \times 1000/\text{mm}^3$ )는 수술 전, 수술 후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 실시하여 대조군보다 홍삼군을 투여한 실험군과 비슷하였다. 총백혈구 수 중 림파구 수, 단백구 수, 과립구 수는 대조군과 실험군에서 비슷하였으나 통계적 유의성은 없었다.

5) 백혈구중 T-세포 수( $\text{수}/\text{mm}^3$ )는 수술 전, 수술 후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 실시하여 대조군에서 1324, 1675, 1268, 1046, 1031, 1264개였으며 홍삼을 투여한 실험군에서는 1355, 1368, 1668, 1510, 1356, 1283개로 홍삼을 투여한 실험군에서 점진적인 증가를 보이면서 수술 후 6개월, 12개월에 통계적으로 유의성있게 증가하였다.

6) 백혈구 수 중 B-세포 수( $\text{수}/\text{mm}^3$ )는 수술 전, 수술 후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 실시하여 대조군에서 255, 223, 158, 173, 191, 238개였으며 홍삼을 투여한 실험군에서는 307, 280, 357, 285, 308, 370개로 홍삼을 투여한 군에서 전반적인 B-세포의 증가를 관찰할 수 있었으며 특히 3개월부터 18개월까지 통계적으로 유의한 증가를 나타냈다.

7) T-세포의 아형인 suppressor/cytotoxic 세포 수( $\text{수}/\text{mm}^3$ )는 수술 전, 수술 후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 실시하여 대조군에서 623, 593, 695, 603, 486, 470개였으며 홍삼을 투여한 실험군에서는 629, 707, 861, 756, 692, 647개로 나타나 대조군과 실험군에서 전반적인 증가를 보이며, 특히 홍삼 투여 12월에 실험군에서 통계적으로 유의한 증가를 나타냈다.

8) T-세포의 아형인 helper/inducer 세포수( $\text{수}/\text{mm}^3$ )는 수술 전, 수술 후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 실시하여 대조군에서 892, 712, 744, 695, 687, 711 개였으며 홍삼을 투여한 실험군에서는 856, 860, 987, 981, 859, 896개로 나타나 대조군보다 실험군에서 증가를 보였으며 특히 수술 후 6개월에 실험군에서 현저한 증가를 보여 통계적으로 유의성을 나타냈다.

9) T-세포의 아형인 자연살해세포 수( $\text{수}/\text{mm}^3$ )는 수술 전, 수술 후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 실시하여 대조군에서 363, 531, 504, 385, 335, 317개였으며 홍삼을 투여한 실험군에서는 340, 402, 566, 514, 454, 497개로 나타나 대조군과 실험군에서 비슷하였으나 수술 후 18개월에 통계적으로 홍삼투



여 실험군에서 통계적인 유의성이 있었다.

10) T-세포의 아형인 activated T 세포수(수/mm<sup>3</sup>)는 수술 전, 수술 후 1개월, 3개월, 6개월, 12개월, 18개월에 실시하여 대조군에서 330, 249, 352, 311, 203, 200개였으며 홍삼을 투여한 실험군에서는 340, 337, 389, 341, 327, 307개로 나타나 대조군보다 실험군에서 전반적으로 증가하였으며 홍삼투여 12개월에 통계적 유의성이 있었다.

이상의 결과로 보아 홍삼을 투여한 실험군에서 대조군에 비해 T-세포수의 B세포수는 전반적인 증가를 보였으며 특히 T세포수는 6개월과 12개월에서, B세포수는 수술후 3개월부터 18개월까지 통계적인 유의성이 있는 것으로 나타났다. 또한 CD8(suppressor/cytotoxic cell)는 12개월, CD4(helper/inducer cell)는 6개월, 자연살해세포는 18개월, 활동성 T-세포는 12개월에서 대조군에 비해 실험군에서 현저한 증가가 보여 통계적 유의성이 있었다.

따라서 본 연구 결과 장기간의 홍삼투여가 면역기능향진에 영향을 주었으며 다만 인삼의 장기간 투여가 면역기능을 향진하여 암의 예방은 물론 재발 방지에도 효능이 있다는 증거를 얻기 위해 좀더 많은 대상과 장기간에 걸친 점진적인 연구가 계속되어야 할 것으로 사료된다.

## 인 용 문 헌

1. 박찬웅, 홍사악, 임정규 : 삼의 약리작용, 고려인삼학회지, **3(1)**, 66 (1979).
2. 한병훈 : 한국인삼론, 생약학회지 **3(3)**, 151 (1972).
3. 홍사악, 오진섭, 박찬웅 : 인삼의 중추신경계에 대한 작용, 대한약리학 잡지 **5**, 23 (1969).
4. 서병호, 정일천 : 인삼이 정상 및 스트레스를 받는 생쥐 위장관 점막 상피세포에 미치는 영향에 대한 자기방사법적 연구, 카톨릭대학 논문집 **17**, 17 (1969).
5. 김철, 박원호 : 고려인삼이 흰쥐의 장기 조직핵산 함유량에 미치는 영향, 카톨릭의대 논문집 **19**, 83 (1970).
6. 李宇柱 : 인삼의 Histamine유리작용에 관한 연구, 최신의학 **3**, 1, 37 (1960).
7. 김정진 : Studies on the effects of temperature and some drugs on tolerance and the serum protein of mice exposed to positive radial acceleration, 종합의학 **11**, 173 (1966).
8. Brekhman, I. I., Dardymov IV : New substances of plant origin which increase on specific resistance. *Ann. Rev. Pharmacol.* **9**, 419 (1969).
9. Woo Lin Keun, Nakamura Y. and Donat, L. : Effect of Korean ginseng on Growth rate of cells. *Arch. Ital. Pathol. Clin. Tumor* **8**, 53 (1965).
10. 김영숙, 김신일, 한덕룡 : 인삼의 Polacetylene화합물이 lymphoid leukemia L120의 고분자 물질합성에 미치는 영향, 생약지 **19(1)**, 8 (1988).
11. Yun, T. k. Yun, Y. S, Han, I. W : An experimental study on tumor inhibition effect of red ginseng in mice and rats exposed to various chemical carcinogens. Proc. 3rd Internatl. Ginseng Sym. Korea Ginseng Research Institute Press. Seoul., p.87-113 (1981).
12. Hwang, W. I. and Cha, S. : *Fed. Proc.*, **34**, 3806 (1975).
13. Oura, H., Hiai, S., Nakashima, S. and Tsukada, K : *Chem. Pharm. Bull.,(Tokyo)* **19**, 453 (1971).
14. Oura, H., Tsukada, K. and Nagasawa, H. : *Chem. Pharm. Bull.,(Tokyo)* **20**, 219 (1972).
15. Nagasawa, T., Oura, H. and Hiai, S. : *Chem. pharm. Bull.*, **25**, 1665 (1977).
16. Cha. S. M. : Potential anticancer medicinal plants. A statistical evaluation of their frequencies of appearance in oriental medicine formularies. *Korea J. of pharmacognosy* **8(1)** (1977).
17. Han, K. D. and Woo, L. K. : The 11th Pacific Science Congress(Abstracts) *Tokyo* **8**, 9 (1966).
18. Yun, T. K., Yun, Y. S., Han, I. H. : Anticarcinogenic effect of longterm oral administration of ginseng on new-born mice exposed to various chemical carcinogens. *Cancer Detection Prev.*, **6**, 515-526 (1983).
19. Yun, T. K., Kim, S. H. : Inhibition of development of benzo(a)pyrene induced mouse pulmonary adema by several natural products in medium-term bioassay. *J. Korean Cancer Ass.*, **20**, 133-142 (1988).
20. Yun, T. K., Yun, Y. S., Jo, S. K., Moon, H. S. : Natural killer cell activity of human peripheral blood lymphocytes, *J. Korean Cancer Res. Ass.* **19**, 14-22 (1987).
21. Yun, T. K. and Choi, S. Y. : Preventive effect of Ginseng intake on various human cancers : A case-control study. International Symposium on Korean Ginseng. *Society for Korean Ginseng Press, Seoul*, p. 69 (1990).
22. 정노팔, 전해경, 김세창 : 생쥐의 대식세포 종양치사

- 활성과 항암효과에 미치는 인삼 saponin분획물과 Cyclophosphamide의 영향
23. 김진복 : 위암 환자에서 인삼투여가 수술후 영양상태 및 면역기능에 미치는 영향, 한국인삼연초연구소 보고서 (1992).
  24. 김병일 : 마우스의 한냉내력에 미치는 인삼 기타 약물의 영향. 종합의학 **8**, 351 (1963).
  25. 김정진, 노효근 : 양성가속도에 대한 마우스의 내력과 혈청단백질에 미치는 인삼의 영향. 가톨릭대학의학부논문집 **8**, 265 (1964).
  26. 김정진 : 고려인삼, hydrocortisone 및 chlorpromazine이 한냉폭로한 마우스의 혈청 단백질에 미치는 영향. 가톨릭대학의학부논문집 **8**, 251 (1964).
  7. 김하식 : 조선인삼이 가토 혈액상에 미치는 영향. 조선의학회잡지 **21**, 1131 (1964).
  28. 선우창원, 김철 : 고려인삼이 추위에 폭로된 흰쥐의 아스코르빈산 및 혈청단백질에 미치는 영향. 최신의학 **8**, 1167 (1965).
  29. 이명수 : 인삼이 기초대사에 미치는 영향. 중앙의학 **2**, 509, (1963).
  30. Cha S. M, Hwang W. I : *Federation proceedings* **34**, 3315 (1975).
  31. Yuan, G. C., Chang, R. S. : Testing of compounds for capacity to prolong post mitotic lifespan of cultured human amniotic cells. Effect of steroids and panax ginseng. *J. Gerontol.*, **24**, 82 (1969).
  32. 윤연숙, 이세영, 김병수, 윤택구 : 인삼의 세포독성분획의 작용기전에 관한 연구. 한국생화학학회지 **13**, 203 (1980).
  33. Lee K. D, Heumer R. P : Antihumoral activity of panax ginseng extracts. *Japan J Pharm.*, **21**, 299 (1971).
  34. 윤택구, 윤연숙, 한인원 : 홍삼의 경구제가 화학적 발암물질에 의한 마우스 및 랫트의 암 발생 빈도에 미치는 영향에 관한 연구. 인삼시험연구 용역보고서. 한국인삼연초연구소 p. 1 (1980).
  35. 하대유, 이정호, 이현구 : 고려인삼이 3-Methylcholantrene의 발암능에 미치는 영향. 인삼시험용역보고서. 한국인삼연초연구소 (1980).
  36. Protocols for screening chemical agents and natural products against animal tumors and other biological systems. *Cancer Chemoth Reports* **25**, 1 (1962).
  37. 공태훈, 이우윤 : 흰쥐의 암에 대한 고려인삼 엑기스 주제의 치료 효과에 관하여. 한국인삼사, 한국인삼경작조합연합회 p. 752 (1980).
  38. 김익제, 김학현 : Walker carcinoma 256 백서 골수 이식에 미치는 고려인삼의 영향에 관한 실험적 연구. 가톨릭의대 논문집 **16**, 161 (1969).
  39. Abbott B. J, Leiter J. L, Perdue R. E, Schpartz S. A : Screening data from the Cancer Chemotherapy National Service Cacter Screening Laboratories. XXXII. Plant Extracts. *Cancer Res.*, **26**(suppl), 391 (1966).
  40. Partwell J. L : Plants used against cancer, A Survey. *Lidia* **30**, 379 (1976).
  41. Yerenenko K. V : Effect of enterococcus, Panax and Divalzol on the innoculability of intravenously introduced tumorous cells. *Mater. Izuch. Zhen'shenya Drugikh Lek. Stredstv Dal'nego Vostoka* **7**, 109 (1996).
  42. Mironova, A. I. : On the influence of extracts out of the roots of ginseng and enterococcus on the Ehrlich carcinoma growth. *Vopr Onkol* **9**, 42 (1963).
  43. Lazarev, N. V., Ljublina, E. I., Rozin, M. A. : The condition of nonspecific increased resistance. *Patol Experim Terapija* **4**, 16 (1959).
  44. Wanebo, H. J. : Prognostic significance of immunologic tests in cancer patients. *A review. Surg. Clin. North. Am.*, **59**, 323-347 (1979).
  45. Braun D. P, and Harri J. E : Relationship of leucocyte numbers, immunoregulatory cell function, and phyto-hemagglutinin responsiveness in cancer patients. *JNCL.*, **67**, 809-814 (1981).
  46. Lee, K. D. and Heumer, R. P. : Antitumoral activity of Panax ginseng extracts, *Japan J. pharm.*, **21**, 299 (1971).
  47. Hersh, E. M., Gutterman, J. U., etal : Immunocompetence, immunodeficiency and prognosis in cancer N. Y. *Acard. Sci.* **276**, 386-406 (1976).
  48. Lee, M. D. and Heumer, R. P. : Antihumoral activity of Panax ginseng extracts, *Japan J. Pham.*, **21**, 299, (1971).
  49. Rosenberg, S. A., Lotze, M. T., Muul, L. M., Chang, A. E., Avis, F. P, Leitman, Linehan, W. M., Robertson, C. N., Lee, R. E., Rubin, J. T., Seipp, C. A, Simpson, C. G. and White, D. E. : A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N. Engl. J. Med.*, **316**, 889-897 (1987).
  50. Taguchi, T. Experimental and clinical trials of TGP-3(IL-2) in cancer patients, in "Cancer Chemotherapy Challenges for the Future" Vol. 2, eds.

- K. Kimura, K. Ora, R. B. Herberman and Takita, Excerpta Medica Press. Tokyo. PP.49-56 (1987).
51. Eilber, F. R., and Morton, D. L. : Impaired immunologic reactivity and recurrence following cancer surgery. *Cancer*, **25**, 362-367 (1970).
  52. Pinsky, C. M., Wanebo, H. J., Mike, V., et al. : Delayed cutaneous hypersensitivity reactions and prognosis in patients with cancer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **276**, 407-410 (1976).
  53. Wanebo, H. J., Pinsky, C. M., Beattie, E. J., et al. : Immunocompetence testing in patients with one of the four common operable cancers. *A review. clin. Bull.*, **8**, 15-22 (1978).
  54. Wanebo, H. J., Rao, B., Pinsky, C. M., et al. : Carcinoembryonic antigen : Prognostic and therapeutic guidelines in management of colorectal cancer. *New Engl. J. Med.*, **299**, 448-451 (1978).
  55. Papatestas, A. E., Lesnick, G., J., et al. : The prognostic significance of peripheral lymphocyte counts in patients with breast cancer. *Cancer*, **37** 164-168 (1976).
  56. Riesco, A. : Five year cure:Relation to total amount of peripheral lymphocyte and neutrophils. *Cancer*, **25**, 135 (1970).
  57. Alexander, P. : The functions of the macrophage in malignant disease. *The Macrophage in Malignant Disease* p.207-223 (1976)
  58. Good, R. A. : Biology of the cell-mediated immune response : A review. Insuskind, R. M.(ed) : *Malnutrition and the Immune Response* New York, Raven Press, (1977).
  59. Bolton, P. M., Teasdale, C., Mander, A. M., et al. : Immune competence in breast cancer-relationship of pretreatment immunologic tests to diagnosis and tumor stage. *Cancer Immunol. Immunother.*, **1** 251-268 (1976).
  60. Dellon, A., Potvin, C., andChretien, P. B. : Thymus dependent lymphocyte levels in bronchogenic Carcinoma : Correlations with histology, clinical stage and clinical course after surgical biopsy. *Cancer*, **35**, 687 (1975).
  61. Kerman, R. H., Smith, R., Stafani, S. S., et al. : Active T-rosette forming cells in the peripheral blood of cancer patients. *Cancer Res.*, **36**, 3274 (1976).
  62. Weese, J., West, W., Herberman, R., et al. : Depression of "high affinity" T-cell rosettes indicative of recurrent carcinoma. *Surg. Forum* **28**, 155-157 (1977).
  63. West, W. H., Sienknecht, C. W., Townes, A. S., et al. : Modification of the rosette assay between lymphocytes and sheep erythrocytes to study patients with cancer, systemic lupus erythematosus and other diseases. *J. Clin. Immunol. Immunopathol.*, **5**, 60-66 (1976).
  64. Wybran, J., and Fudenberg, H. H. : Thymus derived rosette forming cells in various disease states : Cancer.lymphoma, bacterial and viral infections and other diseases. *J. Clin. Invest.*, **52**, 1026, (1973).
  65. Wybran, J., and Fudenberg, H. H. : T-cell rosettes in human cancer. In Wybran, J., and staquet, M.(eds) : *clinical Tumor Immunology*. New York, Pergamon' Press, (1976).
  66. Anthony, H. M., Kirk., J. A., and Madsenm K. E., et al. : E and EAC rosetting lymphocytes in patients with carcinoma of bronchus, *Clin. Exp. Immunol.*, **20**, 29 (1975).
  67. Hong W.-S, Kim C.-M, Lee J.-O, Kang T.-W, Yun T.-K, Kim C.-Y : Natural Killer and lymphokine-activated killer activities in stomach cancer patients with special emphasis on the effect of 5-fluorouracil, adriamycin and mitomycin-C chemotherapy. *Japan J Clin Oncol.*, **20**, 87-93 (1990).
  68. Tsuyuguchi I. Shiratsuchi H. Fuguoka M : T lymphocyte subsets primary lung cancer *Jpn. J. Cli. Oncol.*, **17**, 13-17 (1987).
  69. Murata I., Hirano : Clinical and immunological Observation of Prostizol for Cancer patients, *Metabolism* **10**, 601 (1973).
  70. Park M. K. and Hwang W. I. : Effect of the Petroleum ether Extract of Ginseng on the Cell Cycle and Pretein Kinase activity in Cancer Cells *Korean J. Ginseng Sci.*, **20(3)**, 219-225 (1966).
  71. Szatrowski, T. S. and Nathan, C. F. : *Cancer Res.*, **51**, 794 (1991).
  72. Deng, H. L. and Ihang J. T. : *Chin. Med. J. Engl.*, **104**, 395 (1991).
  73. Yong G. and Yu Y. : *Proc. Chin. Acad. Med. Sci. Peking Union Med. Coll.*, **5**, 188 (1990).
  74. Kenarova, B., Neychev, H., ets : *jpn. J. Pharmacol.*, **54**, 447, (1990).