

# 消積白朮散이 Bleomycin의 副作用減少와 抗癌效果에 미치는 影響

金泰運 · 孫彰奎 · 趙鍾寬

## Studies on the effects of Sojeokbaekchoolsan on the bleomycin induced pulmonary fibrosis and the anti- tumor activity

Tae-Woon Kim, Chang-Kyu Son, Chong-Kwan Cho

*Oriental Medicine College, Taejon University*

1. Sojeokbaekchoolsan compound treatment decreased pulmonary fibrosis induced by Bleomycin.
2. At 1 and 2 days after bleomycin treatment, Sojeokbaekchoolsan compound treatment decreased the number of neutrophils in bronchoalveolar lavage than those of bleomycin alone treatment.
3. Sojeokbaekchoolsan compound treatment increased the Fc receptor mediated rosette activity of alveolar macrophage decreased by bleomycin treatment.
4. At 10 days after bleomycin treatment, Sojeokbaekchoolsan compound treatment decreased the lipid peroxidation of lung tissue than those of bleomycin alone treatment.
5. Anti-tumor activity of Sojeokbaekchoolsan and bleomycin compound group was higher than those of bleomycin alone treated group to ascitic tumor caused by Sarcoma -180 tumor cells.

### I. 緒 論

癌은 細菌 等에 依한 感染病과는 달리 個體  
를 形成하고 있는 細胞 自體가 어떠한 機轉에  
依하여 癌 細胞로 變化된 다음, 無制限의으로

增殖되어 結局 個體를 죽음에 이르게 한다<sup>1)</sup>.

西洋醫學에서의 癌에 대한 治療法으로는 化  
學 療法, 放射線 療法, 免疫 療法 및 外科의 手  
術 方法 等이 使用되고 있으며 그 중에 化學 療  
法에 使用되는 抗癌劑는 크게 알킬화劑, 代謝

• 大田大學校 韓醫科大學

拮抗劑, 抗生劑, 植物性 알칼로이드 및 其他 抗癌劑 등으로 나눌 수 있다<sup>2)</sup>.

Bleomycin은 抗生劑 系統에 屬하는 抗癌劑의 一種으로 偏平上皮癌腫, 淋巴腫, 辜丸腫瘍 治療에 쓰이는데 사람과 實驗 動物에서 肺臟 病變을 誘發시키는 것<sup>3)</sup>으로 알려졌다.

消積白朮散<sup>4)</sup>은 癌治療 原則中 하나인 攻補 兼施에 附合되도록 立方된 藥劑로 臨床에서 洋方 抗癌劑와 함께 使用되어 抗癌劑의 副作用을 抑制하고 抗癌 效果를 上昇시키는데 使用하고 있다.

消積白朮散의 抗癌效果에 對한 實驗的 研究로 白<sup>4)</sup>이 抗癌 效果 및 cisplatin 副作用에 미치는 影響을, 趙<sup>5)</sup>는 抗癌, 免疫 增強 效果 및 cisplatin의 腎臟 毒性 抑制에 미치는 影響을, 梁<sup>6)</sup>은 細網內皮系의 遮斷 및 體液性 免疫 抑制에 미치는 影響을, 朴<sup>7)</sup>은 免疫 細胞의 動態, 大食 細胞의 走化性 및 附着能에 미치는 影響을 밝힌 바 있다.

최근 國內에서 bleomycin의 肺臟 纖維化에 對한 副作用을 抑制하기 위하여 많은 연구가 進行되고 있으나, 韓方 製劑를 併用한 副作用 抑制에 對한 研究는 아직 없었다.

따라서 著者는 洋方 抗癌劑인 cisplatin의 副作用을 抑制하고, 抗癌 效果를 가지고 있는 것으로 알려진 消積白朮散이 흰쥐에서 bleomycin에 의해서 誘發된 肺臟 病變을 抑制하는 지를 糾明하기 위해서 病理 組織學的인 檢索과 함께 肺臟 纖維化의 抑制 作用 機轉을 밝히고자 氣管支-肺胞 洗淨液을 利用한 機能的 研究를 동시에 遂行하였다. 또한 bleomycin과 併用 投與時 抗癌效果에 미치는 影響을 알아 보고자 마우스 sarcoma-180(S-180) 腫瘍 細胞를 利用한 抗癌 實驗을 同時에 遂行한 바, 有意性 있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 材料 및 方法

### 1. 材料

#### 1) 藥材

本 實驗에 使用한 藥材는 大田大學校 附屬 韓方 病院에서 使用하는 것으로 하였으며, 處方의 內容과 用量<sup>4)</sup>은 다음과 같다(1貼分量).

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

#### 2) 動物

實驗(I)과 實驗(II)에서 動物은 生後 10 週齡의 Sprague-Dawley 系 수컷 흰쥐(體重 230 g 內外) 各各 60 마리와 80 마리를 韓國化學研究所에서 分讓받아 實驗室 環境에 2 週間 適應시킨 다음 흰쥐용 polycarbonate cage에 넣어 實驗에 사용하였다. 實驗 期間中 飼料는 實驗 動物用 펠릿사료(三養飼料)를, 飲水로는 精製水를 자유로이 攝取하게 하였으며, 實驗室 環境은 恒溫 恒濕 條件(23±2 °C, 55±5 %)에 맞도록

하였고 人工 照明下에서 飼育하였다.

實驗(Ⅲ)에서 動物은 5 週齡 SPF-ICR 마우스 암컷(韓國化學研究所)中에서 體重이 25~30g 範圍에 屬하는 것 만을 골라 使用하였다. 마우스는 滅菌한 polycarbonate cage(明進機械 Co.)에 넣어, 滅菌한 市販 實驗 動物用 固形 飼料(新村 飼料)를, 飲水로는 精製水를 자유로이 攝取하게 하였으며, 實驗室 環境은 恒溫 恒濕 條件(23±2℃, 55±5%)에 맞도록 하였고, 人工 照明下에서 飼育하였다.

### 3) S-180 腫瘍 細胞株

腫瘍 細胞株는 本 實驗室에서 ICR 마우스 腹腔內에 1 週日 間隔으로 移植하여 保存하고 있는 S-180 腫瘍 細胞를 實驗用 細胞로 使用하였다.

즉, 移植 8 日째 腹水가 充滿한 마우스를 ether 麻酔下에 屠殺 放血시킨 後, S-180 腫瘍 細胞와 腹水를 함께 無菌的으로 採取하여 0.83% NH<sub>4</sub>Cl-Tris buffer를 加해 잘 섞은 다음 赤血球는 溶血시켰다.

그 後 1200 rpm에서 7 分間 遠心 分離하여 上清液을 버린 다음, pellet를 잘 分散시킨 後, RPMI 1640 培地를 넣어 다시 2 回 遠心 分離하여 잘 洗滌한 다음, 適當한 濃度로 잘 分散시켰다. 이 때 分離된 腫瘍 細胞는 trypan blue exclusion法에 依하여 viability를 確認하고 總細胞數를 hemocytometer로 算出하였다.

## 2. 方 法

### 1) 檢液調製

上記 處方 5 貼 分量(415.0g)을 細切하여 蒸溜水로 3回, 3時間씩 加熱 抽出하고 吸引 濾過한 濾液을 rotary evaporator로 減壓 濃縮하여 粘粗性의 抽出液 50 ml을 얻어 總 400 ml의 溶液

으로 稀釋하여 使用하였다.

### 2) 實 驗(Ⅰ)

本 實驗에서는 消積白朮散이 bleomycin에 의해서 誘發되는 副作用인 肺臟 纖維化에 어떠한 影響을 미치는 가를 밝히고자 病理 組織學의 研究를 중심으로 遂行하였다.

#### (1) 實驗 設計 및 藥物 投與

實驗群은 第 1 群인 對照群(control), 第 2 群인 Bleomycin 單獨 投與群(BLM) 그리고 第 3 群인 Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群(BLM + SBS) 및 消積白朮散 單獨 投與群(SBS)의 4 個群으로 나누었으며, 各 群 當 7 마리씩 配置하였다. 對照群 및 消積白朮散 單獨 投與群에는 個體 當 0.2ml의 滅菌 生理 食鹽水를, 2 개의 實驗群에는 0.2ml의 滅菌 生理 食鹽水에 1.5mg의 bleomycin hydrochloride(Nippon Kagaku Co., Japan)를 溶解시킨 것을 口腔을 통하여 氣管內로 各各 1 回씩 投與하였다. 한편 bleomycin 投與 後 對照群과 Bleomycin 單獨 投與群에는 滅菌 生理 食鹽水(5 ml/kg/day)를, 消積白朮散 單獨 投與群과 Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群에는 消積白朮散(20 ml /kg/day)을 實驗 終了日까지 13 回에 걸쳐 各各 하루에 1回씩 經口 投與하였다.

#### (2) 體重 測定 및 肺臟 摘出

實驗 開始日부터 實驗 終了日까지 每日 같은 時刻에 動物의 體重을 測定하고 實驗 開始後 14日에 各各 에테르로 麻酔시킨 後 剖檢을 實施하였다. 氣管의 上部를 肺臟과 함께 摘出하여 肉眼的으로 觀察한 다음, 光學 顯微鏡 觀察을 위한 標本을 採取하기 위해서 10% 中性 formalin溶液을 注入한 後 固定하여 標本을 製作하였다.

### (3) 血清 生化學的 檢査

血清 生化學的 檢査는 腹大動脈에서 採取한 血液을 室溫에서 30 分 放置하여 凝固시킨 후 4℃에서 冷蔵 保管한 다음, 遠心分離(3,000 rpm × 10min)하여 얻은 血清에 대하여 alanin transaminase(ALT), aspartate transaminase(AST), alkaline phosphatase(ALP), creatinine, lactate dehydrogenase(LDH), 總蛋白(total protein), 血糖(blood glucose), cholesterol, triglyceride, T-bilirubin, BUN, albumin(ALB)을 自動 分析器(RA-XT, Technicon)로 測定하고, Ca, Mg은 염광 분석기(Flame hotometer-480, Ciba-corning)을 利用하여 測定 하였다.

剖檢은 全 試驗 動物에 對하여 試驗 終了 後에 體重을 測定하고, 에테르 痲醉下에 全採血 하여 屠殺시킨 다음, 外部 表面 및 內部的 全臟器에 對하여 肉眼的 觀察을 하였다.

### (4) 光學 顯微鏡的 觀察

固定된 肺臟의 左葉과 右側 前葉, 中間葉 및 後葉을 各各 肺門部에서 氣管支 走行 方向과 直角으로 切斷한 組織을 一般的인 파라핀 包埋 過程을 거쳐 5 $\mu$ m 두께의 組織節片을 製作한 다음 hematoxylin-eosin(H&E) 染色 또는 masson trichrome 染色을 하여 光學 顯微鏡으로 觀察하였다.

### (5) 透過 電子 顯微鏡的 觀察

左側肺葉은 Karnovsky 固定液으로 2 時間 固定한 다음, 中央部를 橫切斷하고 立體 顯微鏡下에서 病變이 있는 部位를 골라 1 mm<sup>3</sup>크기로 細切한 組織을 同一한 固定液으로 再次 2 時間 前固定하였다. 電子 顯微鏡用 自動組織處理器(Ultrprocessor 2189, LKB Co., Sweden)를 利用하여 前固定이 끝난 組織을 0.1 M cacodylate 緩衝液(4℃, pH 7.3)으로 洗滌한 다음 1% osmium

tetroxide(0.1 M cacodylate 緩衝液, 4℃, pH 7.3)에서 90 分間 後固定하였다. 後固定이 끝난 組織은 0.1 M cacodylate 緩衝液(4℃, pH 7.3)으로 洗滌한 다음 ethyl alcohol로 脫水하고 propylene oxide로 置換시킨후 Polar Bed 812로 包埋하였다. 包埋가 끝난 組織 블럭을 초박 절편기(NOVA; LKB Co., Sweden)를 使用하여 1  $\mu$ m 두께로 細切하고 1% toluidine blue로 染色하여 病變 組織을 光學 顯微鏡으로 確認한 다음, 組織 블럭을 초박 절편한 후 uranyl acetate와 lead citrate로 二重 染色하여 透過 電子 顯微鏡(CM 12, Philips Ind. Co., Holland)으로 80 kV에서 觀察하였다.

## 3) 實 驗(Ⅱ)

本 實驗에서는 消積白朮散이 bleomycin에 의해서 誘發되는 肺臟 纖維化 抑制의 機轉을 밝히고자 細胞 病理學的 研究를 中心으로 遂行하였다.

### (1) 實驗 設計 및 藥物 投與

實驗群은 第 1 群인 對照群(control), 第 2 群인 Bleomycin 單獨 投與群(BLM) 그리고 第 3 群인 消積白朮散과 Bleomycin 併用 投與群(SBS + BLM) 및 消積白朮散 單獨 投與群의 4 個群으로 나누었으며, 各 群에 20 마리씩 配置하였다. 對照群에는 滅菌 生理 食鹽水를, Bleomycin 單獨 投與群과 Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群에는 bleomycin을 實驗(I)에서와 같은 方法으로 氣管內로 各各 1회씩 投與하였다. bleomycin 投與 翌日부터 Bleomycin 單獨 投與群에는 滅菌 生理 食鹽水(5 ml/kg/day)를, 消積白朮散 單獨 投與群과 消積白朮散과 Bleomycin 併用 投與群에는 消積白朮散(20 ml/kg/day)을 實驗終了일까지 各各 하루에 1회씩 經口 投與하였다. 實驗 動物은 各 群當 4마리씩

bleomycin 投與 後 1日, 2日, 3日, 5日 및 7日 에 經時的으로 에테르로 痲醉시킨 후 剖檢을 實施 하였다.

### (2) 肺胞 大食 細胞의 分離 및 細胞 分 劃의 算定

氣管을 절반정도 氣管 軟骨을 따라 橫切開한 다음 氣管內에 滅菌된 15 게이지 실리콘튜브를 挿入하고 4℃의 phosphate buffered saline (PBS) 10ml를 천천히 注入한 後 다시 回收하였다. 이 와 같은 操作을 2회정도 反復하여 個體當 約 20ml의 氣管支-肺胞 洗淨液 (bronchoalveolar lavage, BAL)을 回收하였다. 그 후 1500 rpm에서 10분간 遠心 分離한 후 펠릿을 回收하여 洗滌한 다음 trypan blue exclusion法에 의해서 細胞 生存 能力(cell viability)을 確認하고 各 群 當 滲出 細胞의 平均値를 算出하였다. 한편, 이들 細胞分散液의 一部를 遠心分離(Cytospin 3, Shandon Co., England)한 다음 塗抹標本을 製作한 後 Wright-Giemsa 染色을 하여 白血球 鑑別 計算을 遂行하였다. 또한 chamber slide(Lab-Tek, 2 well Nunc)에 氣管支-肺胞 洗淨液으로부터 回收한 細胞分散液( $1 \times 10^6/ml$ )을 well 當 1 ml씩 넣어 37℃, 5% CO<sub>2</sub> 培養基內에서 24 時間 培養한 후, 37℃ 배지로 잘 씻은 다음 cover glass위에 附着된 細胞를 肺胞 大食 細胞로 利用하였다.

### (3) 肺胞 大食 細胞의 Fc 受容體 媒介 性 로젯트 活性能의 測定

無菌的으로 신선하게 分離하여 Alsever 溶液 (Difco Co., U.S.A.)에 保存한 綿羊 赤血球 (SRBC)를 1500rpm에서 7分間씩 3回 遠心分離 하여 잘 씻은 다음, rabbit anti-SRBC IgG(Cappel, Organon Teknika Co., U.S.A.) 抗體를 넣어 128 배의 濃度로 稀釋한 후에 37℃로 shaking water

bath에서 30分間 反應시킨 다음, 1500rpm에서 7分間씩 3回 遠心 分離하여 잘 씻은 赤血球를 antibody- sensitized SRBC 즉, 赤血球 抗體 (erythrocyte antibody; EA)로서 利用하였다. 이들 肺胞 大食 細胞의 로젯트 活性能을 檢索하기 위하여 상기 chamber slide(Lab-Tek, 2 well Nunc) 위에 잘 附着된 肺胞 大食 細胞에  $1 \times 10^8/100\mu$ 의 赤血球 抗體를 加하여 37℃에서 15 分동안 反應시킨 후, 더운 배지로 附着되지 않은 赤血球를 除去시키고, 다시 더운 배지로 3回 잘 씻어 내었다. 그 후 chamber의 윗틀과 silicon을 除去하고 슬라이드를 乾燥, 固定한 다음 wright-giemsa 染色하여 觀察하였다.

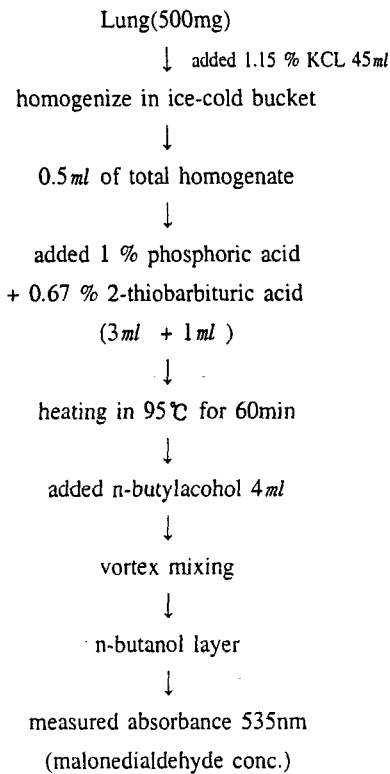
### (4) 血液學的 檢査

Bleomycin 投與 後 7日째에 에테르 痲醉下에서 腹腔을 열고 腹大動脈으로 부터 採血하여 EDTA 2 K가 함유된 채혈병(녹십자)에 넣어 赤血球數(RBC), 白血球數(WBC), 헤마토크리트(Hct)值, 헤모글로빈(Hgb)值, 혈소판(PLT)數를 Coulter counter S-plus IV(Coulter)를 利用하여 測定하였다. 또한 白血球 百分比 檢査는 血液 塗抹 標本을 만들어 Wright Giemsa 染色을 하여 白血球를 多核中性好性 白血球(segmented neutrophil), band型 中性好性 白血球(band neutrophil), 淋巴球(lymphocyte), 單核球(monocyte), 酸好性 白血球(eosinophil), 鹽基好性 白血球(basophil)로 區分하여 檢鏡하였다.

### (5) 肺臟 脂質 過酸化物的 定量 分析

肺臟에서의 脂質 過酸化物(lipid peroxidation)의 定量 分析은 Buege와 Aust의 方法을 利用하였다<Text-Fig. 1>. 採取한 500mg의 肺臟 組織 homogenate에 45ml의 1.15% KCl을 가하여 反復 均質化시킨 후, 0.5ml의 homogenate를 取하여 3ml의 1% 磷酸과 1ml의 0.67% 2-thiobarbitur-

ic acid를 혼합해서 95°C에서 60분간加熱한 다음 4ml의 n-butanol層을回收하였다.回收된 n-butanol層으로부터 UV-VIS spectrophotometer (Gilford, Co., U.S.A.)를利用하여 535nm에서吸光度를測定하여 malonedialdehyde의濃度を算定하였다.



**Text-Fig. 1.** Analysis of lung lipid peroxidation in SD rats.

#### (7) 統計學的 有意性 檢定

對照群과 實驗群(Bleomycin 單獨 投與群 및 Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群)의 氣管支-肺胞 洗淨液의 細胞 分割, 末梢血液의 白血球 百分率에 대한 統計學的 有意性은 Student's t-test方法을 利用하여 檢定하였다.

#### 4) 實驗(Ⅲ)

實驗에서는 消積白朮散이 bleomycin에 의해誘發된 肺臟 纖維化를 다소 抑制하지만 併用 投與時 bleomycin의 抗癌 效果에 어떤 影響이 미치는 지를 밝히고자 遂行하였다.

##### (1) 抗癌 마우스에 對한 抗癌 實驗

###### ① 實驗 設計 및 藥物 投與

腹水癌 誘發 ICR 마우스의 實驗群은 第 1 群인 Bleomycin+消積白朮散 併用 投與群(Ⅰ), 第 2 群인 Bleomycin 單獨 投與群(Ⅱ), 第 3 群인 消積白朮散 單獨 投與群(Ⅲ), 第 4 群인 蒸溜水 投與群(Ⅳ)으로 하여 各 群當 13마리 씩 配置하였다. 모든 群에는 S-180 腫瘍 細胞를 마우스 當  $1 \times 10^6$ 個/0.2ml의 濃度로 調整 하여 腹腔 投與 하였고, bleomycin은 腫瘍 細胞 投與 24 時間 後 마우스 體重 kg 當 5mg의 濃度(5mg/kg)로 1회씩 腹腔 投與하였다. 消積白朮散은 腫瘍 細胞 投與 24時間 後부터 體重 kg 當 20ml의 濃度로 每日 經口 投與 하였으며 蒸溜水 投與群에는 體重 kg 當 20ml의 濃度로 每日 經口 投與 하였다.

###### ② 腹水癌 마우스의 延命率 및 體重 測定

S-180 腫瘍 細胞를 腹腔內 移植 24 時間 後부터 檢液을 24 日間 連續 投與 하면서 生存 日數 中央值, 延命率 및 腹水癌의 進行에 따른 體重 增加를 觀察 하였다. 또한 最終 剖檢日에는 生存마우스를 屠殺시킨 다음 腎臟 및 腹腔內의 殘存 腫瘍 細胞塊를 採取하여 重量을 달고 比較하였다.

生存 日數 中央值(MST, median survival time)

延命率(ILS, Increase in MST over control)

$$= (T/C - 1) \times 100$$

T : 處置群의 MST      C : 對照群의 MST

### Ⅲ. 成 績

#### 1. 實 驗(I)

Bleomycin 單獨 投與群 및 Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群의 大部分의 흰쥐는 實驗 初期에는 飼料과 물을 거의 攝取하지 않았으며, 暗赤色の 콧물이 分泌되었고, 呼吸困難 또는 呼吸促迫 症勢가 보였다.

그러나 實驗 開始後 3일부터 飼料과 물을 攝取하기 始作하였다.

##### 1) 體重 및 肺臟 重量的 百分率 變化

體重 및 肺臟의 重量을 測定한 結果는 Table I에서와 같다. 對照群과 消積白朮散 投與群의 體重은 實驗 開始後부터 순조로이 增加하여 各 各  $321.8 \pm 32g$ ,  $323.7 \pm 26g$ 이었다. 그러나 bleomycin 投與 後 14日째에는 Bleomycin 單獨 投與群은  $266.3 \pm 19g$ 이었으나, Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群은  $293.9 \pm 24g$ 으로 Bleomycin 單獨 投與群에 比하여 有意性 있는 體重 增加가 認定되었다( $p < 0.05$ ). 또한 體重에 對한 肺臟 重量的 百分率의 變化에 있어서,

Bleomycin 單獨 投與群은  $0.97 \pm 0.17 \%$ 로 顯著하게 增加되었으나, Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群은  $0.71 \pm 0.09 \%$ 로 Bleomycin 單獨 投與群에 比하여 有意性 있는 減少가 認定되었다( $p < 0.01$ ).

##### 2) 血清 生化學的 檢査

血清 生化學的 檢査에 있어서, 암·수 前 處置群과 對照群과 사이에 有意性 있는 差異는 觀察되지 않았다<Table 2>.

##### 3) 肉眼的 所見

實驗 始作後 14日째의 剖檢 所見에 있어서 對照群 및 消積白朮散 單獨 投與群의 肺臟에서는 肉眼的으로 特記할 만한 異常 所見은 觀察할 수 없었다. Bleomycin 單獨 投與群의 肺臟은 肺門部를 中心으로 境界 分明한 硬結素 및 暗赤色の 出血 斑點이 散見되어 있었다. Bleomycin 投與 後 14日째의 肺臟에는 暗赤色 또는 淡赤色の 比較的 단단한 硬化素가 認定되었고 肺臟 表面은 약간 陷沒되어 있었다. 그러나 Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群에서는 이러한 肺臟의 病變이 다소 微弱하게 觀察

**Table I.** Body Weight, Absolute and Relative Lung Weight at 14 Days in the Rat treated with Bleomycin Alone, and Bleomycin and SBS

Treatment	No. of Rats	Body Weight(gm)		Lung Weight	
		Initial	Final	Absolute(gm)	Relative(gm%)
BLM	7	$234.4 \pm 22$	$266.3 \pm 19^*$	$2.6 \pm 0.4$	$0.97 \pm 0.17^{**}$
BLM+SBS	7	$233.8 \pm 21$	$293.9 \pm 24$	$2.1 \pm 0.3$	$0.71 \pm 0.09$
SBS	7	$233.7 \pm 19$	$323.7 \pm 26$	$1.7 \pm 0.1$	$0.52 \pm 0.04$
Control	7	$235.8 \pm 20$	$321.8 \pm 32$	$1.6 \pm 0.1$	$0.50 \pm 0.05$

BLM : Bleomycin

SBS : Sojukbaekchoolsan

\*\* : Significantly different from the BLM alone group at day 14 after Bleomycin treatment at  $p < 0.001$ .

\* : Significantly different from the BLM alone group at day 14 after Bleomycin treatment at  $p < 0.05$ .

**Table 2.** Serum Biochemical Values of Male ICR Mice

Item	Group			
	BLM	BLM+SBS	SBS	Con
ALT(U/L)	25.6±7.1	27.2±2.6	24.3±5.2	22.7±3.7
AST(U/L)	82.3±17.1	71.1±14.9	67.9±5.6	81.5±10.3
ALP(U/L)	124.6±35.3	125.4±19.3	123.4±22.8	127.6±29.7
Creatinine(mg/dl)	0.43±0.05	0.42±0.08	0.40±0.09	0.38±0.17
LDH(U/L)	743.4±369.0	820.4±303.8	517.6±234.5	537.8±121.7
Total Protein(mg/kg)	7.0±0.6	6.76±0.37	6.23±0.81	6.14±0.71
Glucose(mg/kg)	153.3±30.5	157.6±6.8	137.6±49.8	145.2±49.3
Cholesterol(mg/dl)	54.5±14.4	54.8±9.7	67.4±19.7	71.4±30.8
Triglyceride(mg/kg)	75.3±31.0	109.0±43.8	72.1±23.8	80.5±35.6
T-bilirubin(mg/dl)	0.17±0.07	0.14±0.05	0.16±0.09	0.11±0.08
BUN(mg/dl)	20.6±3.7	15.6±1.9	18.6±3.6	21.3±6.7
ALB(g/dl)	3.16±0.26	3.06±0.27	3.35±0.20	3.57±0.14
Ca(mg/dl)	10.6±0.8	10.6±0.6	10.3±0.8	10.7±0.9
Cl(m mol/dl)	101.2±7.3	105.8±5.9	98.7±11.4	100.6±7.4

Values represent Mean ± SD. Each group consisted of 7 rats. BLM:Bleomycin SBS:Sojukbaekchoolsan Con:Administration of Saline

**Table 3.** Histopathological Changes of Lungs at 14 days in Rats treated with Bleomycin alone, and Bleomycin and SBS

Lesions	Treatment			
	BLM	BLM+SBS	SBS	Con
Alveolar wall				
Fibroblast accumulation	+++	++	-	-
Mononuclear cell infiltration	++	+	-	-
Interstitial fibrosis	+++	++	-	-
Type 2 alveolar epithelial cell				
Adenomatoid hyperplasia	++	++	-	-
Hypertropy & atypia	+++	++	-	-
Alveolar space				
Hemorrhage	+	-	-	-
Fibrin exudate	+	+	-	-
Macrophage accumulation	++	+	-	-
Fiborblast infiltration	++	+	-	-
Perivascular region				
Edema	++	+	-	-
Neutrophil infiltraton	+	+	-	-
Mononuclear cell infiltration	++	+	-	-
Peribronchial & peribronchiolar region				
Lymphoid follicle hyperplasia	+	+	-	-

-:None, +:Mild change, ++:Moderate change, +++:Severe change.

BLM:Bleomycin, SBS:Sojukbaekchoolsan, Con:control



되었다.

#### 4) 光學 顯微鏡的 所見

實驗群에 bleomycin을 投與한 後 14 日에 觀察한 肺臟의 病理 組織學的 所見은 Table III에서와 같다. 그러나 對照群 또는 消積白朮散 單獨 投與群에서는 異常 所見이 전혀 觀察되지 않았다.

##### (1) 肺胞壁 및 肺胞腔의 變化

Bleomycin 投與 後 14 日째에는 氣管支 및 細氣管支를 中心으로 纖維化가 顯著히 進行되어 肺胞의 構造를 거의 알아볼 수 없었으며, 肺胞間質 및 肺胞壁은 高度로 肥厚되어 있었다 <Fig. 1>. 또한 Bleomycin 單獨 投與群에서는 氣管支 또는 細氣管支를 中心으로 廣範圍하게 病變이 觀察되고 纖維母細胞와 第 2 型 肺胞 上皮細胞의 增生, 肺胞 大食細胞의 滲出, 淋巴球 및 中好性 白血球의 浸潤 등으로 肺胞壁이 肥厚되고 肺胞腔이 閉鎖되어 肺胞의 形態를 알아볼 수 없었다 <Fig. 2>. 이와 같은 部位에서는 第 2 型 肺胞 上皮細胞의 線腫瘍 增生 (adenomatoid hyperplasia)과 異形性(atypia) 所見이 관찰되었다 <Fig. 3>. 한편 肺胞의 形態가 아직 維持되고 있는 部位의 肺胞腔內에는 많은 肺胞 大食細胞가 出現하였고, 肺胞腔內의 出血 및 水腫性 變化 및 好酸性의 硝子樣 物質의 沈着과 함께 單核細胞가 浸潤되어 있었다 <Fig. 4>. 그러나 Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群에서는 Bleomycin 單獨 投與群 보다 輕度의 細胞 浸潤이 있었으며, 肺胞壁의 肥厚도 다소 微弱하게 觀察되었다 <Fig. 5>. 그러나 Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群의 경우에는 第 2 型 肺胞 上皮細胞의 線腫瘍 增生 및 異形成 等の 所見은 觀察되지 않았고 肺胞의 形態를 維持하고 있는 部位의 肺胞腔內에서는

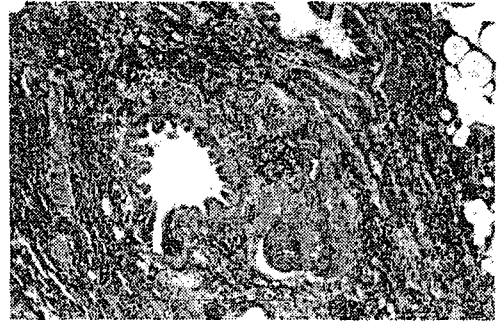


Fig. 1. Lung of a rat 14 days after dosing with bleomycin showing diffuse pulmonary fibrosis in peribronchial area. LM. H&E.  $\times 100$

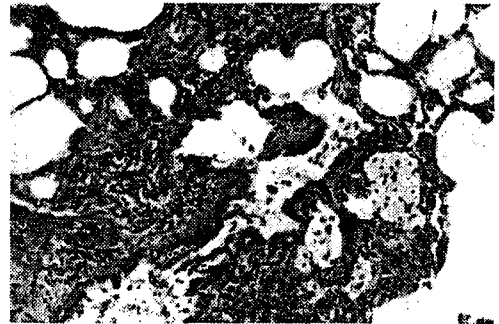


Fig. 2. Lung of a rat 14 days after dosing with bleomycin. Atypia of alveolar type 2 epithelial cells were observed. LM. H&E  $\times 100$

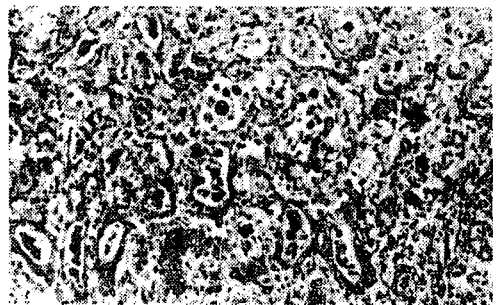


Fig. 3. Lung of a rat 14 days after dosing with bleomycin alone showing adenomatoid hyperplasia of alveolar type 2 epithelial cells. LM. H&E  $\times 100$

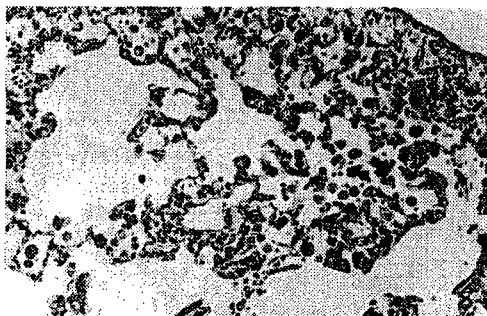


Fig. 4. Lung of a rat 7 days after dosing with bleomycin alone. Alveolar spaces are filled with numerous alveolar macrophages, mononuclear cells, and eosinophilic fibrinous exudate. LM. H&E  $\times 100$ .

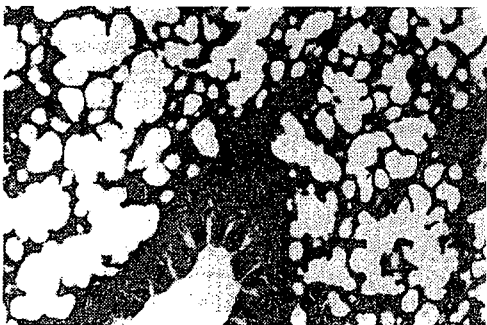


Fig. 5. Lung of a rat 14 days after dosing with bleomycin and Sojukbaekchoolsan. Mild thickening of the alveolar wall at the peribronchial region was observed. LM. H&E  $\times 100$ .

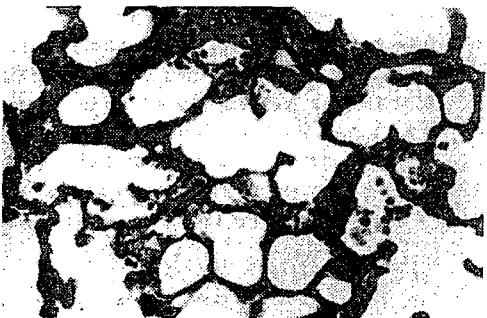


Fig. 6. Lung of a rat 14 days after dosing with bleomycin and Sojukbaekchoolsan. Increased fibrous tissues and infiltrated cells were observed in some alveolar walls. LM. H&E  $\times 100$ .

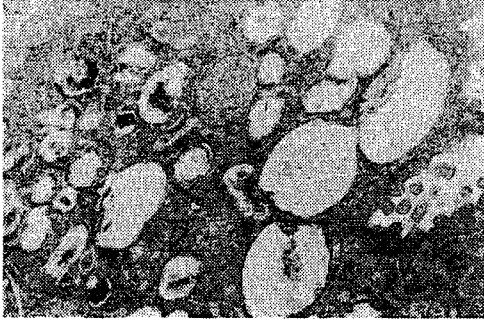
空胞를 含有한 肺胞 大食 細胞의 輕度의 浸潤이 觀察되었다<Fig. 6>.

## (2) 氣管支 및 細氣管支 周圍 變化

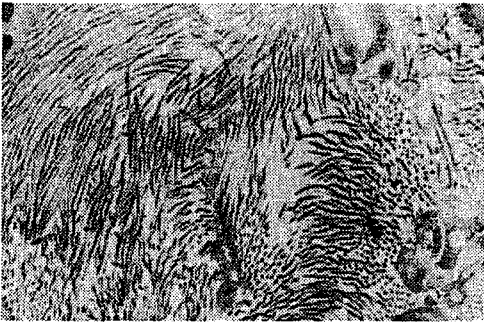
Bleomycin을 氣管內에 投與한 후 肺臟의 病變은 대부분 氣管支 및 細氣管支 周圍의 肺胞로부터 始作되어 점차로 擴大되는 것으로 觀察되었다(Fig. 1). 氣管支 周圍 血管에서는 水腫性 變化가 觀察되기도 하였고 淋巴球 및 中好性 白血球의 浸潤이 觀察되었다<Fig. 1>.

## 5) 透過 電子 顯微鏡的 所見

Bleomycin 投與後 14 日째에는 肺臟 病變이 進展됨에 따라 第 1 型 肺胞 上皮 細胞는 거의 觀察되지 않았으며, 第 2 型 肺胞 上皮 細胞는 細胞質內의 層版 小體와 顆粒內 形質 細網이 잘 發達되어 있었다. 또한 異形性의 變化를 보이는 第 2 型 肺胞 上皮 細胞의 核과 細胞質은 電子 密度가 낮고 顆粒內 形質 細網의 發達도 微弱한 狀態였다. 纖維母 細胞는 多樣한 形態로서 大小不同의 核과 顆粒內 形質 細網이 잘 發達된 豐富한 細胞質을 가지고 있었으며, 이러한 細胞들 사이에서는 阿膠 纖維와 第 2 型 肺胞 上皮 細胞가 觀察되었다<Fig. 7>. 肺胞의 形態가 維持되고 있는 곳에서는 細胞質 突起가 잘 發達되고 크기가 一定하지 않은 空胞와 溶解 素體를 함유한 肺胞 大食 細胞가 觀察되었다. 또한 肺胞 大食 細胞의 細胞質에서는 空胞內에서 層版 小體의 一部分이 觀察 특히 Bleomycin 單獨 投與群에 있어서는 肺臟 纖維母 細胞의 機能 亢進으로 阿膠 纖維가 이들 細胞 周圍에서 顯著하게 增加하였으며, 纖維化가 進行된 곳에는 淋巴球, 好酸性 白血球, 第 2 型 肺胞 上皮 細胞 및 纖維母 細胞가 혼재되어 있었으며, 肺胞 大食 細胞는 纖維化가 進行된 部위의 肺胞腔에서 가끔 觀察되었으나, 細胞



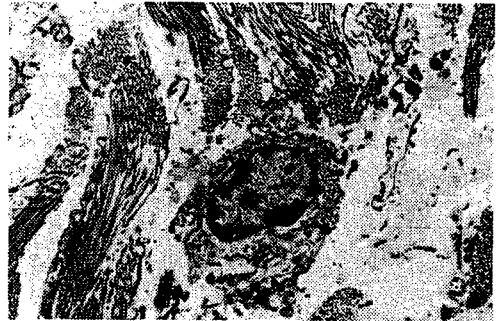
**Fig. 7.** The alveolar space is obstructed with proliferated alveolar type 2 epithelial cells, lymphocytes and collagen fibrils at 14 days after dosing with bleomycin. TEM.  $\times 2,500$ .



**Fig. 8.** Alveolar type 2 cell with destructive lamella bodies are observed 14 days after dosing with bleomycin. TEM.  $\times 6,000$ .



**Fig. 9.** Magnification of Collagen fiber proliferating in interstitium of alveolar space at 14 days after dosing with Bleomycin. TEM.  $\times 6,000$ .



**Fig.10.** Magnification of lamella bodies degenerating in type 2 alveolar cell at 14 days after dosing with Bleomycin. TEM.  $\times 12,000$ .

質突起의發達이微弱하고溶解素體 및空胞가 적게觀察되었다.纖維化가進行된 곳에서觀察된第2型肺胞上皮細胞는電子密度가 낮고 긴 타원형의核을 가지고 있었으며 이와 같은細胞의顆粒內形質細網,絲粒體, 그리고層版小體의發達は微弱하게觀察되었다. 또한第2型肺胞上皮細胞의細胞의表面에서는微細絨毛가觀察되지 않았다<Fig. 8>. 그러나 이러한所見은Bleomycin과消積白朮散併用投與群에 있어서는微弱하게觀察되었다.

## 2. 實驗(Ⅱ)

### 1) 氣管支-肺胞洗淨液細胞分割의變化

Bleomycin을投與한動物의氣管支-肺胞洗淨液成分의總細胞數 및細胞分割은Table IV에서와 같다. bleomycin을投與하지 않은動物의氣管支-肺胞洗淨液成分의細胞分割은肺胞大食細胞가90%以上을占有하고 있었으며, 다음에는中好性白血球 및淋巴球가占有하고 있었다. bleomycin投與後2日째에氣管支-肺胞洗淨液總細胞數는最高에到達하였으나, 그후에는 점차減少하였다. bleomycin을單獨投與한動物의氣管支-肺胞洗淨液에 있어

서 實驗 初期(bleomycin 投與 後 1, 2, 3日)에 가장 많이 觀察된 細胞는 中好性 白血球였고, 그 다음으로 淋巴球, 肺胞 大食 細胞 및 好酸性 白血球의 順位였으나<Table 4>, 實驗 末期(bleomycin 投與 後 7日)에는 淋巴球가 가장 많이 觀察되었고, 다음 中好性 白血球, 酸性好性 白血球 및 肺胞 大食 細胞의 順으로 觀察되었다<Table 4>.

消積白朮散을 併用 投與한 흰쥐에서 細胞 分劃의 特徵은 bleomycin 投與後 1日 째에 Bleomycin 單獨 投與群에 比하여 肺胞 大食 細胞가 有意性있게 增加되었다( $p<0.05$ ). 2日 째에는 Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群과 Bleomycin 單獨 投與群에 사이에 有意性은 認定되지 않았고, 3日 째에는 酸性好性 白血球는 Bleomycin 單獨 投與群에 比하여 有意性있게 減少되었다( $p<0.001$ ). 또한, 7日 째에는 淋巴球

와 酸性好性 白血球 모두는 Bleomycin 單獨 投與群 보다 有意性있게 減少되어 있었다 ( $p<0.01$ ).

## 2) 肺胞 大食細胞의 Fc 受容體 媒介性 로젯 形成能의 變化

Bleomycin을 氣管內로 投與後 7日 째에 回收한 氣管支-肺胞洗精液으로부터 肺胞 大食細胞를 분리하여 Fc 受容體 媒介性 로젯 形成能을 觀察한 結果 Bleomycin 單獨 投與群의 肺胞 大食細胞는 Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群에 比하여 그 活性이 顯著하게 低下되었다 <Fig. 11>.

**Table 4.** Cell Subpopulation Present in Bronchoalveolar Lavage Fluid from Rats treated with Bleomycin alone, and SBS and Bleomycin

Group	Cell type	Days after BLM administration			
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 7
BLM alone	Alv. Macrophage	16.0±2.8 <sup>a)</sup>	14.5±4.2	12.3±3.2	7.2±2.3
	Neutrophil	63.5±4.9	58.7±6.8	46.9±4.3	24.8±9.1
	Lymphocyte	20.5±3.7	24.3±5.7	35.7±2.9	62.8±5.3
	Eosinophil	0	2.5±1.2	5.1±0.8	5.2±1.5
	Total No.	1.1 <sup>b)</sup>	2.43	1.60	1.27
SBS+BLM	Alv. Macrophage	23.2±3.9*	17.8±4.3	15.3±4.2	12.8±3.5**
	Neutrophil	58.3±5.2	54.3±6.1	49.7±5.9	32.7±2.4
	Lymphocyte	18.5±3.1	26.9±2.8	34.3±3.4	54.5±1.7**
	Eosinophil	0	1.0±0.7	0.7±0.3**	1.3±0.6**
	Total No.	0.88	2.06	1.73	1.52

Alv. Macrophage : Alveolar macrophage

BLM : Bleomycin, SBS : sojukbaekchoolsan,

a) Differential cell counts(%) in BAL were done.

b) Total number of cells ( $1 \times 10^6$ ) in BAL were measured using a hemocytometer.

The majority of subpopulation in BAL of control rats treated with SBS alone

\* : Significantly different from BLM alone group at  $p<0.05$ .

\*\* : Significantly different from BLM alone group at  $p<0.01$ .

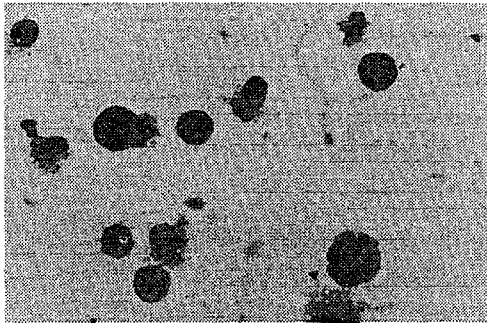


Fig. A

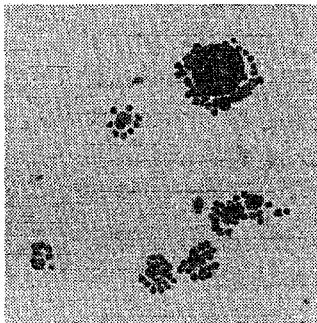


Fig. B

**Fig. 11.** Fc receptor-mediated rosette formation of alveolar macrophages isolated at 7 days after dosing with bleomycin alone(A) and belomycin and Sojukbaekchoolsan(B). × 200.

### 3) 血液學的 檢査 所見

血液學的 檢査에 있어서, 處置群과 對照群 사이에 有意差는 觀察되지 않았다<Table 5>.

**Table 5.** Hematological Results of Peripheral Blood Cells from Rats treated with Bleomycin alone and SBS and Bleomycin

Treatment	RBC( $10^{12}/L$ )	Hemoglobin(g/dl)	Hct (%)	PLT( $10^9/L$ )
BLM+SBS	$7.7 \pm 1.0$	$15.3 \pm 1.6$	$42.9 \pm 4.7$	$1074 \pm 365$
SBS	$7.2 \pm 1.2$	$15.0 \pm 2.4$	$41.3 \pm 5.9$	$1241 \pm 468$
BLM	$7.6 \pm 1.0$	$14.9 \pm 1.7$	$42.2 \pm 5.1$	$1157 \pm 109$
CON	$8.4 \pm 1.4$	$15.2 \pm 2.1$	$41.7 \pm 6.3$	$1342 \pm 407$

BLM:bleomycin, SBS:sojukbaekchoolsan. Con:control

### 4) 末梢血液 白血球의 檢査 所見

Bleomycin 投與後 7日째 末梢 血液像에 있어서, Bleomycin을 單獨 投與群과 消積白朮散과 Bleomycin을 併用 投與한 群의 投與 7日째 末梢 血液中 總白血球數와 淋巴球, 中好性 白血球 및 單核球 數의 變化는 <Table 6>에서와 같다. 白血球分割中 單核球에 있어서 消積白朮散과 Bleomycin 併用 投與群은 bleomycin을 單獨 投與한 群에 比하여 有意性있는 減少가 觀察되었다( $p < 0.01$ ). 그러나 그밖의 分割에 있어서는 有意性있는 變化는 觀察되지 않았다.

### 5) 肺臟 脂質 過酸化物(lipid peroxidation)의 變化

消積白朮散을 投與한 群의 肺臟에서의 脂質 過酸化物의 量은 Table VII에 나타난 바와 같이 Bleomycin 單獨 投與後 3日째에는  $72.8 \pm 0.8 \mu\text{g}/50\text{mg}$ , 5日째에는  $48.7 \pm 5.4 \mu\text{g}/50\text{mg}$ , 7日째에는  $52.2 \pm 8.9 \mu\text{g}/50\text{mg}$ , 最高値를 나타내었다. 또한 Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群에서는 3日째에는  $74.3 \pm 0.7 \mu\text{g}/50\text{mg}$ , 5日째에는  $45.6 \pm 3.5 \mu\text{g}/50\text{mg}$ , 41.7  $\pm$  3.8  $\mu\text{g}/50\text{mg}$ 으로서 投與 7日째에는 Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群은 Bleomycin 單獨 投與群에 比하여 顯著한 減少를 나타내었다( $p < 0.005$ )<Table 7>.

**Table 6.** Differential Count in Peripheral Blood Cells from Rats treated with Bleomycin alone and SBS and Bleomycin

Treatment	No. of Rats	Total WBC( $\times 10^3/mm^3$ )	%			
			Lymphocyte	Neutrophil	Monocyte	Eosinophil
BLM	7	18.3 $\pm$ 5.4	73.2 $\pm$ 5.4	21.4 $\pm$ 5.7	4.1 $\pm$ 1.2	1.3 $\pm$ 0.6
BLM+SBS	7	14.2 $\pm$ 3.6	73.2 $\pm$ 3.5	21.2 $\pm$ 4.6	1.4 $\pm$ 0.3**	4.2 $\pm$ 3.4
SBS	7	13.4 $\pm$ 2.8	82.7 $\pm$ 3.9	14.7 $\pm$ 3.4	2.3 $\pm$ 0.7	0.3 $\pm$ 0.2
CON	7	13.8 $\pm$ 2.7	82.5 $\pm$ 3.2	14.4 $\pm$ 4.2	2.7 $\pm$ 0.6	0.4 $\pm$ 0.2

BLM : bleomycin, SBS : sojukbaekchoolsan, Con : control

\*, \*\*: Significantly different from the value of BLM alone group at P < 0.05, P<0.0.1

**Table 7.** Quantitative Ancalysis of Lipid Hydrogenperoxide of Liver treated with Bleomycin or Sojukbaekchoolsan in Rats

Treatment	Daus	No.of Rats	Lipid Hydrogen peroxide( $\mu g/50mg$ )
BLM	3	3	72.3 $\pm$ 0.8
BLM	5	3	48.7 $\pm$ 5.4
BLM	7	3	52.2 $\pm$ 8.9
BLM+SBS	3	3	74.3 $\pm$ 0.7
BLM+SBS	5	3	45.6 $\pm$ 3.5
BLM+SBS	7	3	41.7 $\pm$ 3.8*

\* : Singificantly different from the value of BLM alone group at P <0.05

### 3. 實 驗(Ⅲ)

#### 1) 마우스의 生存 曲線 및 生存 日數 平均値

各 藥物이 S-180 細胞 移植 마우스의 生存에 미치는 影響은 Table VIII에 表示된 바와 같이 蒸溜水 投與群에 比하여 消積白朮散 投與群에서 약간의 延命 效果가 觀察되었다. 즉, 生存 日數 平均値는 蒸溜水 投與群에서는 17.3日이었으나, 消積白朮散 單獨 投與群에서는 22.8日. Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群에서는 31日, Bleomycin 投與群에서는 30日이었다. 또한 延命率<Table 8>에 있어서는 消積白朮散 單獨 投與群에서는 31.8%, Bleomycin과 消積白朮

散 併用 投與群에서는 79.2%, Bleomycin 投與群에서는 73.4%로 消積白朮散 併用 投與에 의한 bleomycin의 抗癌 效果의 低下는 觀察되지 않았으며, 오히려 약간의 延命 效果가 觀察되었다.

#### 2) 腹水癌 誘發 마우스의 體重 變化

S-180 腫瘍 細胞 腹腔 移植後 各 藥物 投與群의 14, 21, 27日의 體重 變化는 <Table 9>에 나타난 바와 같다. 즉, 蒸溜水 投與群의 體重은 14, 21日째에는 各各 36.2 $\pm$ 5.7g, 46.3 $\pm$ 6.9g이었으나, 27日째에는 모두 死亡하여 體重 測定이 不可能하였다. 消積白朮散 單獨 投與群의 體重은 14, 21日째에는 33.7 $\pm$ 4.8g, 41.0 $\pm$ 8.3g

**Table 8.** Effect of Various Drugs on S-180 Tumor Bearing Mice

	No. of Surviving mice/group									MST	ILS (%)
	13	17	21	24	27	30	33	36	39		
BLM+SBS	13/13	13/13	13/13	13/13	11/13	8/13	5/13	3/13	0/13	31.0	79.2
BLM	13/13	13/13	13/13	13/13	10/13	7/13	3/13	2/13	0/13	30.0	73.4
SBS	13/13	11/13	9/13	7/13	3/13	2/13	0/13	0/13	0/13	22.8	31.8
D.W	13/13	8/13	2/13	0/13	0/13	0/13	0/13	0/13	0/13	17.3	-

BLM : Bleomycin, SBS : Sojukbaekchoolsan D.W : Distilled water

**Table 9.** Changes of Body Weight in Mice treated with Various

Treatment	Body weight(g)			
	0 days	14 days	21 days	27 days
BLM+SBS	28.3±2.4	31.3±4.7	33.4±5.3	37.8±6.9
BLM	28.5±2.3	30.6±3.9	35.6±6.4	38.5±7.2
SBS	28.2±1.9	33.7±4.8	41.0±8.3	49.8±7.5
D.W	28.0±2.5	36.2±5.7	46.3±6.9	-

Mean±S.D

D.W : Distilled water group

Significantly different from Distilled water group

이었으나, 27日째에는 49.8±7.5g이었다. 또한 Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群에서는 14, 21, 27日째에 各各 31.3±4.7g, 33.4±5.3g, 37.8±6.9g, Bleomycin 單獨 投與群에서는 30.6±3.9g, 35.6±6.4g, 38.5±7.2g이었다.

#### IV. 考 察

腫瘍은 組織의 自律的인 過剩的 成長이며 이것은 個體에 對해서 意義가 없거나 이롭지 않을 뿐더러 正常 組織에 對해서 破壞하는 것으로, 크게 良性 腫瘍과 惡性 腫瘍인 癌으로 나눌 수 있는데, 잘 發達 되어 있는 生體의 防禦 機構에도 불구하고, 癌은 發生 한다고 한다<sup>8-10</sup>. 癌은 生體內 正常 細胞가 發癌 物質 等の 環境

的 要因과 바이러스 感染, 遺傳的 要因, 慢性 刺戟 및 突然 變異 等に 依하여 어떤 過程을 거쳐 內的 原因으로 誘發되는데, 사람의 發癌 原因中 80-90 %가 環境的 要因에 依한 것이라고 알려져 있다<sup>11,12</sup>.

最近 癌에 關하여 世界的으로 널리 研究가 遂行 되고 있음에도 불구하고 劃期的인 抗癌 劑가 나오지 않는 것은 癌이라는 것은 相當히 廣範圍한 疾病으로서 어느 癌種에는 잘 듣는 藥일지라도 어느 種의 癌에는 活性을 전혀 나타내지 않기 때문이다<sup>13</sup>.

西洋醫學에서의 癌에 對한 治療 方法으로는 外科의 手術 療法, 放射線 療法, 化學 療法等<sup>2</sup>이 있으나 轉移된 癌에 對한 治療의 限界와 生體 損傷, 正常 細胞에 對한 毒性 作用, 免疫 低下 等の 副作用이 發現되기 때문에 癌細胞에

對하여 抗癌 作用을 줄이지 않고, 副作用을 抑制하여 延命 效果를 增強시키고자 免疫 療法<sup>14-16)</sup> 및 韓方 治療法의 一種인 灸法<sup>17)</sup>과 韓藥을 利用한 體質 改善 等의 方法<sup>14,18-20)</sup>이 併用되고 있다.

韓醫學에서 腫瘍의 形成은 主로 正氣가 不足하고, 外邪가 停滯 함으로써 氣滯血瘀하고 痰飲毒聚하면 서로 膠結하고 蘊鬱하여 마침내 腫塊가 되는것으로 생각하고 있다<sup>14)</sup>.

癌의 治療法으로는 朱<sup>21)</sup>는 積聚의 治療는 消積의 方法을 쓰되, 正氣를 培養하고 清熱, 解毒, 散結시켜야 한다고 하였고, 張<sup>22)</sup>은 正氣의 培養으로 積을 除去할 수 있다 하였으며, 李<sup>23)</sup>는 攻伐之藥을 써서 治療할 때에도 破積藥을 適用하여 元氣를 傷하지 않는 範圍에서 治療를 行하여야 한다고 하였다. 近來에는 清熱解毒, 化痰軟堅, 活血祛瘀, 行氣散結, 以毒除毒 等의 祛邪法과 健脾益氣, 健脾補腎, 益氣補血, 滋陰溫陽 等의 扶正法으로 大別<sup>13-39)</sup>되는데, 姜<sup>24)</sup>등은 病期에 따라 早期에는 攻法을, 中期에는 攻補兼施를, 晚期에는 扶正을 爲主로 治療한다 하였고, 徐<sup>25)</sup> 등은 扶正爲主의 治療原則을, 上海 署光 病院 內科 腫瘍Group<sup>14)</sup>은 攻補兼施 爲主의 治療 原則을 主張하였다.

消積白朮散<sup>3)</sup>은 健脾益氣하는 蓼苓白朮散<sup>40)</sup>에 消腫散結 清熱解毒之劑인 瓦松<sup>41)</sup>, 金銀花<sup>42-44)</sup>, 蒲公英<sup>42,43,45)</sup>을 加味한 處方으로 韓醫學에서 癌治療 原則中의 하나인 攻補兼施 爲主의 方法에 附合하는 것으로 臨床에서 洋方 抗癌劑와 併用 使用되어 抗癌劑의 副作用을 抑制하고, 抗癌 效果를 上昇시키는데 使用하고 있다.

消積白朮散을 構成하고 있는 個別 藥材에 對한 效能을 살펴보면, 方中의 人蔘<sup>42-44)</sup>은 大補元氣 健脾益氣, 生津 寧神益智하고, 甘草<sup>42-44,46)</sup>는 健脾益氣 固表止汗 燥濕利水하며, 白朮<sup>42,43)</sup>은 健胃和中 補氣補血 健脾益氣 燥濕利水하고

抗菌作用을 지니며, 白朮<sup>42,43,49)</sup>은 健脾化痰 抗菌하고, 薏苡仁<sup>42,44,46)</sup>은 健脾胃 治肺癆 肺癰하며, 白扁豆<sup>42-44,47)</sup>는 健胃和中하고, 山藥<sup>42-44)</sup>은 補脾胃肺하고 治癰瘡 消腫硬毒하며, 蓮肉<sup>42,44,46)</sup>은 補中養神, 砂仁<sup>42,44,46)</sup>은 調中行氣 溫脾止瀉의 效能이 있으며, 桔梗<sup>42,44,46)</sup>은 治咽喉腫痛 排膿行血하며, 瓦松<sup>41)</sup>은 若凉한 氣味로서 清熱解毒하며 消腫癰毒하고, 金銀花<sup>42-44)</sup>는 散熱解毒 消腫祛膿之劑로서 抗菌 抗바이러스 效果를 가지며, 蒲公英<sup>42,43,45)</sup>은 解毒散結之劑로 效能이 있다고 알려져 있다.

消積白朮散中 個別 藥材의 抗癌 效果에 關한 實驗的 研究를 살펴보면 人蔘에 對해서는 Lazarev의 人蔘 엑기스가 Ehrlich氏 腹水 腫瘍의 成長을 抑制한다는 報告<sup>48)</sup>를 始初로, 金<sup>49)</sup>등은 癌發生 抑制 效果 및 治療 效果에 關한 報告, 鄭 등<sup>50,51)</sup>은 3-Methylcholanthrene에 依해 誘發된 癌에 對한 免疫能 回復 및 癌發生 豫防 效果 外에, 姜<sup>52)</sup>등의 抗癌 效果에 關한 報告 等이 있었다. 甘草에 關하여 載<sup>53)</sup>는 消化器의 惡性 腫瘤 抑制 效果를, 白朮에 關하여 邱<sup>54)</sup>는 抗癌 效果를, 薏苡仁에 對하여는 子宮 頸部 및 絨毛 上皮癌에 對한 效果<sup>55,56)</sup> 및 載<sup>53)</sup>의 細胞性 및 體液性 免疫 增強 效果와 癌組織의 成長 抑制 效果가 있었으나, 蓮子肉, 砂仁, 桔梗 等의 個別 藥材에 關한 研究 報告는 아직 없었다. 또한 瓦松에 對하여 尹<sup>57)</sup>이 四君子湯에 加하여 抗癌 效果를 報告하였고, 金銀花에 對하여 金<sup>58)</sup>은 癌細胞 感受性を 높인다는 것을, 蒲公英<sup>59,60)</sup>은 乳癰 乳癌에 效能이 있다고 알려졌다.

消積白朮散의 抗癌 效果에 對한 實驗的 研究로 白<sup>4)</sup>이 抗癌 效果 및 cisplatin 副作用에 미치는 影響을, 趙<sup>5)</sup>는 抗癌, 免疫 增強 效果 및 cisplatin의 腎臟 毒性 抑制에 미치는 影響을, 梁<sup>6)</sup>은 細網 內皮系의 遮斷 및 體液性 免疫 抑制에 미치는 影響을, 朴<sup>7)</sup>은 免疫 細胞의 動態, 大



食細胞의 走化性 및 附着能에 미치는 影響을 밝힌 바 있다. 특히 消積白朮散과 抗癌劑의 併用 投與時 副作用 抑制에 對한 實驗的 研究로는 白<sup>4)</sup>, 趙<sup>5)</sup> 등이 抗癌 效果 및 cisplatin 副作用에 대한 減少 效果를 立證한 바 있으나, blomycin에 대한 副作用 抑制 및 그와 關聯된 免疫 反應에 對한 研究는 아직 없었다.

따라서 著者는 洋方 抗癌劑인 cisplatin의 副作用을 抑制하고 抗癌 效果를 가지고 있는 것으로 알려진 消積白朮散이 흰쥐에서 bleomycin에 의해서 誘發된 肺臟 病變을 抑制하는 지를 糾明하기 위해서 病理 組織學的인 檢索을 實施하였고 肺臟 纖維化의 抑制 作用 機轉을 밝히고자 氣管支-肺胞 洗淨液을 利用한 機能的 研究를 동시에 遂行하였다. 또한 마우스 S-180 腫瘍 細胞를 利用한 抗癌 實驗을 통하여 bleomycin과 消積白朮散의 併用 投與時 抗癌 效果에 미치는 影響에 對해서 살펴보았다.

肺臟의 纖維化를 일으키는 物質에는 酸素<sup>61,62)</sup>, paraquat<sup>63,64)</sup>, 그리고 cyclophosphamide<sup>65,66)</sup> 등의 여러 物質이 알려져 있으나 그 중에서도 bleomycin은 가장 典型的으로 肺臟 纖維化를 일으키는 物質로서 肺臟 纖維化의 機轉 및 副作用 抑制에 對한 많은 研究가 進行되고 있다.

Bleomycin에 의한 肺臟 病變에 있어서 投與 初期에는 第 1 型 肺胞 上皮 細胞와 血管 內皮 細胞가 損傷을 입는 것으로 알려졌다<sup>67,68)</sup>. 특히 사람에서는 水腫性 變化를 同伴한 肺胞壁의 損傷, 纖維素의 增殖, 淋巴球 浸潤, 肺胞腔 및 肺胞壁의 纖維化가 誘發된다고 한다<sup>68)</sup>. 實驗 動物에서의 bleomycin에 의한 實驗的 肺臟 病變은 血管 周圍 水腫性 變化, 第 1 型 肺胞 上皮 細胞의 광범위한 壞死 및 第 2 型 肺胞 上皮 細胞의 增生과 異形性(atypia) 등의 所見으로 사람에서의 肺臟 病變과 類似한 것으로 報告되었다

67-69).

本 實驗에서 bleomycin을 흰쥐의 氣管內로 投與한 後 觀察한 肺臟의 病變에 있어서 대부분 氣管支 및 細氣管支에 가까운 肺胞에서 始作되어 점차 그 周邊으로 進行되었으며, 氣管支에 인접한 血管 周圍에서는 淋巴球 및 中好性 白血球의 浸潤이 觀察되었다. bleomycin 投與 後 14 日째 病理 組織學的인 所見은 肺胞壁의 肥厚와 肺胞腔의 閉鎖로 肺胞의 形態 消失과 함께 氣管支 및 細氣管支 周圍의 第 2 型 肺胞 上皮 細胞의 增殖, 肺胞 大食 細胞의 增加였다. 또한 纖維母 細胞의 增殖 및 阿膠 纖維의 產生의 增加에 의한 肺臟 纖維化가 觀察되었다. 또한 Bleomycin 單獨 投與群의 電子 顯微鏡的인 所見에 있어서 第 2 型 肺胞 上皮 細胞는 肺胞의 基底膜을 따라 分裂, 增殖되어 肺胞腔內로 突出되고 層版 小體는 變形되어 있었는데, 이러한 結果는 Chandler 등<sup>70)</sup>이 bleomycin을 햄스터의 氣管內로 投與時 第 2 型 肺胞 上皮 細胞의 增殖 過程에서 層版 小體를 갖지 않은 變形된 細胞가 흔히 觀察된다는 結果와 類似하였다. 그러나 Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群에서 肺胞壁의 肥厚 및 閉鎖는 다소 抑制되어 있었으며, 第 2 型 肺胞 上皮 細胞의 增殖은 거의 觀察되지 않았다. 또한 纖維母 細胞의 增殖 및 阿膠 纖維의 產生 또한 다소 減少되어 있었다. 이러한 結果는 消積白朮散이 肺胞 大食 細胞 및 好中球를 中心으로 하는 免疫系 細胞의 動態 및 活性에 影響을 주어서 肺臟 纖維化를 어느 정도 抑制하는 것으로 思料되었지만 그 抑制 機轉에 對하여는 아직 많은 研究가 遂行되어야 할 것으로 思料된다.

肺胞壁의 內面을 싸는 上皮 細胞의 95 % 以上은 第 1 型 肺胞 上皮 細胞로, 이 細胞는 間質에서 肺胞內로 또는 이와 反對 方向으로의 溶液이나 溶質의 移動에 대한 주요한 barrier의

役割을 遂行한다고 報告되었다<sup>71)</sup>. 따라서 여러 肺臟 毒性 物質에 의해서 第 1 型 肺胞 上皮 細胞는 第 2 型 肺胞 上皮 細胞보다 먼저 損傷을 받게 되며, 第 1 型 肺胞 上皮 細胞는 腫脹, 變性되며, 第 2 型 肺胞 上皮 細胞가 增生하여 損傷된 부위의 第 1 型 肺胞 上皮 細胞를 代替하게 되는 것이다<sup>61)</sup>.

肺臟 毒性 物質에 의해서 誘發되는 肺臟 纖維化에는 몇가지 種類의 炎症細胞가 關聯되며, 이들 細胞의 免疫作用이 肺臟 纖維化의 發生과 밀접한 關係가 있는 것으로 報告되었다<sup>72)</sup>. 이러한 肺臟 細布의 病變에 대한 研究를 위하여 氣管支-肺胞 洗淨液을 利用한 細胞 分割法이 널리 사용되고 있다. bleomycin 投與後 氣管支-肺胞 洗淨液을 利用한 細胞 分割에 있어서, Chandler 등<sup>70)</sup>은 bleomycin에 의해 誘發된 肺臟 纖維化 初期 細胞中에는 淋巴球, 肺胞 大食 細胞, 그리고 中好性 白血球의 順이며, 肺臟 纖維化 後期 細胞中에는 好酸性 白血球, 纖維母 細胞, 淋巴球 및 第 2 型 肺胞 上皮細胞가 觀察된다고 報告하였다. Tryka 등<sup>73)</sup>은 햄스터를 bleomycin과 酸素에 露出示킨 경우 肺胞 大食 細胞의 數는 增加하였으나, 細胞 表面 抗原의 量은 減少하였다고 하였으며, Kumar 등<sup>74)</sup>은 bleomycin을 흰쥐의 氣管內에 投與한 結果 肺臟에서 淋巴球數가 增加하였는데, 이는 주로 helper T 淋巴球라고 報告하였다. 따라서 T 淋巴球가 肺臟 纖維化 過程에 參與하게되고 阿膠 纖維의 增殖에 重要한 役割을 하는 것으로 推定하였다<sup>74-78)</sup>.

本 實驗에서의 bleomycin을 氣管內 投與한 후 觀察한 氣管支-肺胞洗淨液 細胞 分割의 結果에 있어서, bleomycin 投與後 實驗 初期에는 中好性 白血球가 대부분 觀察되고, 다음은 肺胞 大食 細胞의 順으로 構成되는 반면, 投與 7 日째에는 淋巴球, 中好性 白血球 및 肺胞 大食

細胞의 順으로 觀察되었다. 또한 組織 所見에서는 bleomycin 投與後 7日째에는 氣管支 및 小血管 周圍에서 中好性 白血球와 淋巴球의 浸潤이 觀察되었으나 bleomycin 投與後 14日에서는 淋巴球와 纖維母 細胞가 混在된 것이 認定되었다. 또한 末梢血液 및 氣管支-肺胞 洗淨液의 細胞 分割의 特徵의인 變化는 中好性 白血球의 比率이 점차 減少하여 末期에는 淋巴球가 가장 많은 分布를 차지하는 것으로 觀察되었다. Bleomycin 投與後 2日째에 氣管支-肺胞 洗淨液에서 炎症 細胞의 流入이 絶頂을 이루어 正常 動物의 氣管支-肺胞 洗淨液의 대부분을 차지하는 肺胞 大食 細胞의 數가 현저히 減少하였다. 本 研究에서 實驗 初期에 가장 많이 觀察된 細胞는 中好性 白血球, 그 다음으로 淋巴球, 肺胞 大食 細胞 및 好酸性 白血球의 順이었으며, 이와는 달리 實驗 末期에는 淋巴球가 가장 많이 觀察되었고, 그 뒤를 이어 中好性 白血球, 好酸性 白血球 및 肺胞 大食 細胞의 順으로 觀察되었다. 이러한 傾向은 bleomycin 單獨 投與群과 消積白朮散 併用 投與群 모두 類似하였으나, 投與 初期에 消積白朮散에서의 中好性 白血球와 好酸性 白血球數는 單獨 投與群에 비하여 減少되는 傾向을 나타내었다. 이러한 結果는 Thrall 등<sup>79)</sup>의 bleomycin 投與 實驗 初期에는 中好性 白血球가 많이 觀察되고, 實驗 末期에는 淋巴球가 가장 많이 觀察된다는 結果와 일치하였으며 Giri 등<sup>80)</sup>이 햄스터에서 觀察한 結果와 다소 差異가 있었으나, 이것은 動物種의 差異 또는 觀察 時期가 서로 다른 것에 起因한 것으로 생각된다. 또한 投與 1日째 및 2日째의 中性好性 白血球數에 있어서 bleomycin 單獨 投與群이 併用 投與群 보다 增加되어 있었으나, 7日째에는 오히려 그 數가 顯著하게 減少되어 있었다. 이러한 이유는 氣管支-肺胞 洗淨液 回收時 7日째에 bleomycin 單獨 投與群에서는

肺臟의 纖維化가 進行되어 細胞의 回數가 不可能한 結果라고 思料되었다. 그러나 消積白朮散의 投與群에서는 肺胞內에서의 炎症 反應이 遲延되고 있기에 氣管支-肺胞 洗淨液內에서 細胞의 回收가 可能하여 數가 增加되어 觀察되었다고 思料된다. 이러한 結果는 病理 組織學的인 所見에 있어서 Bleomycin 單獨 投與群에서 投與 7日째에는 肺胞 大食 細胞가 纖維 組織이 별로 增殖되지 않은 部位의 肺胞腔內에서만 觀察되었으나 投與 後 14日째에는 肺胞腔이 纖維化로 대부분 埋沒되어 거의 觀察되지 않은 結果와 一致된다.

肺胞 大食 細胞는 肺臟 組織內에 定着되어 있는 大食 細胞의 한 種類로서 肺臟 損傷後 各種 細胞들에 對한 化學 走性 因子(chemoattractant factor)를 分泌하여 다른 細胞의 機能을 調節할 수 있다고 알려졌다<sup>81,82</sup>. Leibovich와 Ross<sup>83</sup>는 試驗管內에서 기니피크의 肺胞 大食 細胞에서 分泌되는 fibronectin은 新生된 纖維母 細胞에 作用하는 competence factor이며, 纖維母 細胞에 對한 化學 走性 因子를 갖는다고 報告하였다<sup>84,85</sup>. 또한 Dauber와 Daniele<sup>81</sup>은 肺胞 大食 細胞가 中好性 白血球, 또는 淋巴球에 對한 化學 走性 因子를 分泌한다고 報告하였고, Kaelin 등<sup>82</sup>은 bleomycin을 햄스터의 氣管內로 投與하였을 때 肺胞 大食 細胞에서 分泌하는 中好性 白血球에 對한 化學 走性 因子는 投與 後 4日에 增加하는 반면, 淋巴球에 對한 化學 走性 因子는 投與 後 8日에 增加된다고 報告하였다. 肺胞 大食 細胞가 生成하는 여러 種類의 代謝 產物은 纖維母 細胞에 直接 作用하여 그 增殖을 促進하거나 抑制하는 作用을 한다고 알려져 있다<sup>84,86,87</sup>. 또한 Elias 등<sup>88</sup>은 肺胞 大食 細胞가 纖維母 細胞의 增殖을 抑制한다고 報告하였다.

本 實驗에서 bleomycin 投與 初期인 1日째 및

2日째에 Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群은 單獨 投與群에 비하여 肺胞 大食 細胞의 數가 增加되었는데, 이러한 結果로 肺臟 纖維化가 다소 抑制되었다고 思料되었다.

肺臟 纖維化에 있어서 中好性 白血球의 役割을 알아보고자 흰쥐<sup>83</sup> 및 햄스터<sup>84</sup> 氣管內로 Bleomycin을 投與한 後 中好性 白血球 對한 抗血清을 利用하여 中好性 白血球의 數를 減少시켰을 경우 肺臟內 阿膠 纖維의 量이 顯著히 增加하였다고 하였으며, 中好性 白血球가 阿膠 纖維 分解 酵素를 分泌하여 肺臟內 阿膠 纖維의 增殖을 抑制할 수 있는 것으로 推定하였다. 또한 Phan 등<sup>85</sup>도 先天的으로 中好性 白血球의 增殖 反應이 缺如된 變異界인 beige 마우스에 bleomycin을 投與한 경우에 있어서 中好性 白血球의 增殖 反應이 缺如되지 않은 다른 마우스의 Bleomycin 單獨 投與 對照群에 비하여 肺臟內 阿膠 纖維의 增殖이 增加하였다고 報告하였다.

그러나 本 試驗에서는 消積白朮散의 投與時 bleomycin 投與群에 비하여 初期 1日, 2日째에는 中好性 白血球의 數가 減少되어 있었지만, 7日째에는 오히려 增加되는 것이 밝혀졌다. 따라서 消積白朮散 投與群에서 觀察된 持續的인 中好性 白血球의 增加는 肺臟 纖維化를 抑制할 수 있는 것으로 思料된다.

Bleomycin과 T 淋巴球에 對한 研究로서 Kumar 등<sup>74</sup>은 Bleomycin을 흰쥐의 氣管內에 投與한 후 組織學的으로 觀察한 結果 크기가 비교적 큰 大型 淋巴球가 出現하였으며, 이 淋巴球들은 免疫組織化學的 檢索 結果 T 淋巴球라고 하였다. 免疫 抑制 作用이 있는 cyclosporin A는 butylated hydroxytoluene, Bleomycin 및 beryllium sulfate에 의한 肺臟 纖維化를 抑制한다고 하였다<sup>78</sup>. 따라서 Bleomycin 및 peplomycin에 의한 肺臟 纖維化에는 胸線 依存性 免疫體

系가 關與한다고 하였다. 活性을 띤 T 淋巴球는 肉芽腫 形成 因子인 單核球(monocyte) 化學 走性 因子와 大食 細胞 移住 抑制因子와 같은 lymphokine을 放出할 수 있으며, 또한 大食 細胞도 interleukin-1을 放出함으로써 T 淋巴球의 增殖에 關與한다고 하였다<sup>89)</sup>.

本 研究에서 bleomycin 投與 7日째에 單獨 投與群의 淋巴球 數는 Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群 보다 顯著하게 增加되어 있어서 Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群에서의 淋巴球 數의 減少는 肺臟 纖維化의 抑制에 相關 關係가 있는 것으로 思料되었다. 또한 淋巴球에서 分泌되는 大食 細胞 活性因子<sup>90)</sup>, 大食 細胞 移住 抑制 因子<sup>91)</sup>, 白血球 抑制 因子<sup>91)</sup> 및 單核球 化學 走性 因子<sup>92)</sup>의 lymphokine은 肺胞 大食 細胞와 中好性 白血球의 反應을 調節하여 肺臟 纖維化 過程에 間接적으로 作用하며, 纖維母 細胞 化學走性 因子와 纖維母 細胞 活性 因子 등은 纖維母 細胞의 增殖이나 阿膠 纖維의 合成에 直接的으로 關與한 것으로 생각된다.

好酸性 白血球의 肺臟 實質內의 流入 增加는 炎症 反應에 關與하는 helper T 淋巴球에 의한 lymphokine 生成의 結果라고 推定된다<sup>74)</sup>.

氣管支-肺胞 洗淨液의 好酸性 白血球 分割의 變化에 있어서 Bleomycin 單獨 投與群은 時間의 經過 따라 계속 增加하는 반면, 消積白朮散과 Bleomycin 併用 投與群에서는 減少하였다.

肺胞 大食 細胞를 利用한 Fc 受容體 媒介性 活性能力에 있어서 bleomycin은 大食 細胞 表面에 存在하는 Fc 受容體 媒介性 食食 能力과 로켓 形成能 등의 細胞 活性을 低下시켰다. 따라서 bleomycin은 肺胞 大食 細胞의 表面에 存在하는 Fc 受容體의 數를 減少시키거나 破壞한 것으로 나타났으며 消積白朮散은 이러한 肺胞 大食 細胞의 損傷을 어느 정도 防止하는 것으

로 밝혀졌다. 이러한 結果는 消積白朮散의 投與는 低下된 肺胞 大食 細胞의 機能을 復活시키는 것으로 이러한 免疫能의 復活은 趙<sup>5)</sup> 및 梁<sup>6)</sup> 등의 研究에서 立證된 結果와 一致하였다.

肺胞 毛細血管 內皮 細胞는 酸化物 媒介性 損傷을 防禦하기 위하여 superoxide dismutase (3SOD)에 의한 抗酸化 防禦 機能을 갖고 있으나, 活性을 띤 中好性 白血球는 superoxide ( $O_2^-$ )<sup>93)</sup>, singlet oxygen ( $O_2$ )<sup>93)</sup>, 그리고 hydroxy radical ( $OH$ )<sup>93)</sup>, 脂質 過酸化物 및 과산화수소 ( $H_2O_2$ )<sup>94)</sup> 등의 毒性을 갖는 free-radical이 肺胞 毛細血管 內皮 細胞에 損傷을 줄 수 있다고 한다<sup>95)</sup>.

肺臟의 脂質 過酸化物의 變化에 있어서 bleomycin과 消積白朮散의 併用 投與는 中好性 白血球의 脂質 過酸化物에 의한 肺臟 細胞의 損傷을 抑制하므로써 肺臟 纖維化를 抑制하는 것으로 思料된다. 반면에 bleomycin은 肺臟에서의 脂質 過酸化物의 生成을 계속해서 增加시키는 것으로 觀察되었다.

또한 마우스의 癌腫을 利用한 腹水癌 誘發 試驗에 있어서 bleomycin과 消積白朮散의 併用 投與는 bleomycin의 抗癌 作用을 低下시키지 않고, 抗癌 效果를 維持 또는 上昇시켰는데 이러한 結果는 趙<sup>5)</sup> 및 梁<sup>6)</sup> 등의 免疫能의 復活과 一致되는 結果라고 思料된다.

이상의 結果로 볼때 消積白朮散은 bleomycin의 抗癌 效果에는 影響을 미치지 않고 bleomycin 최대의 副作用인 肺臟 纖維化를 抑制함으로써 洋方 抗癌劑와의 併用投與 可能性이 期待되어졌다. 앞으로 消積白朮散이 bleomycin의 肺臟 纖維化 副作用 抑制에 대한 機轉에 대하여 더욱 많은 研究가 進行되어야 할 것으로 생각된다.

## VI. 結 論

消積白朮散이 bleomycin에 의해서誘發되는 흰쥐 肺臟 病變에 미치는 抑制效果와 消積白朮散 併用 投與時 bleomycin의 抗癌效果에 미치는 影響을 調査한 結果 結論은 다음과 같다.

1. Bleomycin 單獨 投與時 纖維 組織의 增殖으로 纖維化가 顯著하게 進展되었다. 그러나 bleomycin과 消積白朮散을 併用하여 投與한 群에서는 肺臟 纖維化가 抑制되었다.
2. 消積白朮散과 Bleomycin 併用 投與群에서는 bleomycin 投與 後 1 日 및 2 日에 Bleomycin 單獨 投與群에서 보다 中好性 白血球의 數가 減少되어 있었다.
3. Bleomycin과 消積白朮散의 併用 投與는 bleomycin에 의한 肺胞 大食細胞의 SRBC 로젯 活性能의 減少를 回復시켰다.
4. Bleomycin과 消積白朮散 併用 投與群의 肺臟에서의 脂質 過酸化物의 量은 bleomycin 投與 後 10 日에 Bleomycin 單獨 投與群에 比하여 현저히 減少하였다.
5. 消積白朮散의 併用 投與는 S-180 腫瘍 移植 腹水癌에 대하여 bleomycin의 抗癌效果를 低下시키지 않고 오히려 上昇시켰다.

이상의 結果로 보아 消積白朮散은 bleomycin에 의한 肺臟의 纖維化 誘發을 어느 정도 抑制하며 bleomycin의 抗癌效果를 維持 또는 上昇시킴으로서 臨床에서 좋은 效果가 있을것으로 기대된다.

## 參 考 文 獻

1. 西村進 외 : 發がん, 化學同人, p 1, 1989.
2. 李文鎬 외 : 內科學(下卷), 서울, 금강출판사, pp.2446-2450,2466-2475, 1979.
3. Umezawa, H., Ishizuka, M., Maeda, K., and Takeuchi, T. : Studies on Bleomycin Cancer, 20:891-895, 1967.
4. 白承學 : 消積白朮散의 抗癌效果 및 Cisplatin副作用에 미치는 影響, 서울, 東洋醫學, 18(2) : pp. 29-35, 1992.
5. 趙成基 : 消積白朮散의 抗癌, 免疫增強 效果 및 Cisplatin의 腎臟毒性 抑制에 미치는 影響에 關한 研究, 大田大韓醫大博士學位論文, 1993.
6. 梁緒賢 : 消積白朮散이 생쥐의 細網內皮系 遮斷 및 體液性 免疫抑制에 미치는 影響, 大田大韓醫大博士學位論文, 1994.
7. 朴太瑄 : 消積白朮散이 免疫細胞의 動態, 大食細胞의 走化性 및 附着能에 미치는 影響, 大田大韓醫大碩士學位論文, 1994.
8. 孫泰重 : 病理學, 서울, 高文社, pp.227-229, 1979.
9. 서울大學校醫科大學: 腫瘍學, 서울大學校 出版部, pp.1-3, 91-95, 126, 1989.
10. 金春元 : 病理學, 서울, 新光文化社, p 84,99, 1989.
11. Bridges, B.A. : Short-term screenibg tests for carcinogens. Nature. 261:195-200, 1976.
12. Heidelberger, C. : Chemical carcinogenesis. Ann Rev Biochem., 44:79-121, 1975.
13. 有地滋 : 現代醫學における漢方藥劑,東京, 東洋醫學出版社, pp.84-98, 1986.
14. 洪元植 譯 : 現代中國의 癌治療法, 서울, 英文社, pp.17-35,81-84, 361-388, 1980.
15. Hersh. E.M., Ereish, E.J. : Hosts defence

- mechanisms and their modification by cancer chemotherapy. In *methods in Cancer Research*, New York Academic Press. 335, 1986.
16. Madewell, B.R. : Tumor immunology and immunotherapy. *Tumor Immunol.*, 69:213, 1982.
  17. 王少錦 : 灸法抗腫瘤及化療副作用的研究進展, *中醫雜誌*, 31(11):52-54, 1991.
  18. 張代釗 외 : 中醫藥對腫瘤放化療的增敏減毒作用, *中國中西結合雜誌*, 12(3):135-138, 1992.
  19. 孫華麗, 余桂清 : 中醫中藥配合放射治療癌症概況, *中醫雜誌*, 31(1):44-46, 1991.
  20. 王濟民, 王俊茹 : 中醫藥防治癌的體會, *浙江中醫雜誌*, 26(1):32-33.
  21. 朱震享 : 丹溪心法, 中國, 五州出版社, 卷68, p.1, 1963.
  22. 張景岳 : 景岳全書, 서울, 大成文化社, p.479, 1988.
  23. 李中梓 : 醫宗必讀, 서울, 醫學社, pp.254-255, 1976.
  24. 姜廷良 외 : 六味地黃湯防治腫瘤的實驗研究, *中醫雜誌*, pp.471-474, 1983.
  25. 徐龍生 외 : 扶正培本法在腫瘤臨床的應用, *浙江中醫學院學報*, 3:23, 1988.
  26. 申載鏞 : 方藥合編解說, 成輔社, p.36, 1988.
  27. 顧伯康 외 : 中醫外科學, 北京, 人民衛生出版社, pp.203-210, 1987.
  28. 白洪龍 : 辨症診治概要, 서울, 醫聖堂, pp.502-507, 1986.
  29. 王肯堂 : 六科準繩(券3), 新文豐出版公司, pp.126-127, 1979.
  30. 邱佳信 외 : 惡性腫瘤服藥方法的實驗研究, 中國, *浙江中醫雜誌*, 7:985, 1984.
  31. 邱佳信 외 : 晚期惡性腫瘤的異病同治, 上海中醫學雜誌, 1:3, 1984.
  32. 楊貴貞 외 : 人蔘抗小鼠手術應激的細胞免疫調節效應, *中西醫結合雜誌* 8:479-480, 1988.
  33. 許繼平 외 : 惡性腫瘤氣虛, 陰虛證患者免疫功能觀察, *中西醫結合雜誌*, 7:744, 1983.
  34. 林宗廣 : 扶正培本法治療中, 晚期遠發性肝癌31例, *上海中醫藥雜誌*, 2:7, 1984.
  35. 伊和姿 : 益氣養陰法對細胞免疫的作用, *上海中藥雜誌*, 8:11, 1986.
  36. 玉冠延 외 : 扶正抗癌方為主結合和療治療術后晚期胃癌的療效觀察, *中西醫結合雜誌*, 5:612-614, 1985.
  37. 玉淑英 외 : 扶正固本中藥復方對小鼠巨噬細胞和B細胞免疫功能的作用, 中國, *中草藥*, 天津郵政局, 20:19-22, 1989.
  38. 劉正才 : 中醫免疫, 中國, 重慶出版社, pp.8-13, 1983.
  39. 楊金坤 외 : 健脾理氣, 清熱解毒, 軟堅化痰方劑治療晚期肝癌的臨床觀察及實驗研究, 中國, *中西醫結合雜誌*, 7:275, 1987.
  40. 許濟群 : 方劑學, 上海, 上海科學技術出版社, p.94, 1985.
  41. 金在佶 : 天然藥物大事典(上卷), 南山堂, p.447, 1984.
  42. 申佶求 : 申氏本草學, 서울, 壽文社, pp.1-7, 13-19, p.7, 101, 352, 456, 504, 582, 675, 677, 1973.
  43. 李尙仁 : 本草學, 서울, 修書院, p.110, 14, 393, pp.51-53, 56-60, 348-349, 329-330, 520-522, 1981.
  44. 葉銘洪 : 治癌中藥及處方, 臺灣, 華聯出版社, p.83, 1981.
  45. 唐慎微 : 經史證類大觀本草, 崇文社, p.323, 1976.
  46. 黃宮肅 : 本草求真, 宏業書局, 臺灣, 華聯出

- 版社, p.2,4,7,15,19,55,144,208,230,260, 1983.
47. 李尙仁 외 : 漢藥臨床應用, 成補社, p.140,145,171,182,249,252,345,356,358,361, 1986,
  48. 洪思岳 : 人蔘의 藥理作用, 高麗人蔘學會誌, 3(1):66-93, 1979.
  49. 金光湖 외 : 數種漢藥材가 制癌劑 및 glucocorticoid의 抗體生産抑制作用에 미치는 影響, 趙英植博士華甲記念論文集, pp.1041-1050, 1981.
  50. 鄭憲鐸 외 : 3-Methylcholanthrene에 依하여 誘導된 腫瘍마우스의 綿羊赤血球에 對한 免疫反應, 大韓免疫學會誌, 1(1):35-42, 1979.
  51. 河大有 외 : 高麗人蔘이 3-Methylcholanthrene의 發癌能에 미치는 影響, 大韓醫學協會誌, 27(6):541-552, 1984.
  52. 임미재 외 : 人蔘成分의 抗癌作用과 癌細胞 및 正常細胞內의 NDPase 活性에 關한 研究, 人間醫學, 3:2, 1979.
  53. 載新民 : 中醫免役學, 啓業書局有限公司, 臺北, pp.7-30, 1985.
  54. 邱佳信 외 : 健脾中藥防治消化道惡性腫瘤的作用原理研究, 上海中醫學雜誌, 上海, 6:45-47, 1987.
  55. 福建省醫藥研究會編 : 福建藥物誌 一冊, 二冊, 福建, 福建人民出版社, 一冊 p.167,185, 二冊 p.15,361,366,409,438, 1979.
  56. 郁仁存 : 中醫腫瘤學(上), 北京, 北京科學出版社, pp.1-11,65-74,82-89, 1983.
  57. 尹泰汝 : 消積四君子湯, 瓦松 및 鬼箭羽가 MNNG를 投與한 쥐의 抗癌作用에 關한 研究3, 東國大韓醫大論文集, pp.311-322.
  58. 金秉雲 : 地荊生肝湯의 肝癌治療效果에 關한 研究, 東洋醫學, vol.10, pp.1-9, 1974.
  59. 顧伯康 외 : 中醫外科學, 北京, 人民衛生出版社, pp.203-210, 1987.
  60. 巢元方 : 諸病源候論, 北京, 人民衛生出版社, p.575,879, pp.623-625,1981.
  61. Adamson, I.Y.R., and Bowden, D.H. : The type 2 cell as progenitor of alveolar epithelial regeneration. Lab. Invest., 30:35-42, 1974.
  62. Adamson, I.Y.R., Bowden, D.H., and Wyatt, J.P. : Oxygen poisoning in mice. Ultrastructural and surfactant studies during exposure and recovery. Arch. Pathol., 90:463-472, 1970.
  63. Smith, P., Heath, D., and Kay, K.M. : The pathogenesis and structure of paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats. J. Pathol., 114:57-67, 1974.
  64. Butler, C. : Pulmonary interstitial fibrosis from paraquat in the hamster. Arch. Pathol., 99:503-507, 1975.
  65. Gould, V.E., and Miller, J. : Sclerosing alveolitis induced by cyclophosphamide : Ultrastructural observations on alveolar injury and repair. Am. J. Pathol., 81:513-530, 1975.
  66. Kumar, P.K., Truscott, J.Y., Rhoders, G.C., and Lykke, A.W.J. : Type 2 pneumocyte responses to cyclophosphamide-induced pulmonary injury. Functional and morphological correlation. Br. J. Exp. Pathol., 69:69-80, 1988.
  67. Adamson, I.Y.R., and Bowden, D.H. : The pathogenesis of Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. Am. J. Pathol., 77:185-198, 1974.
  68. Jones, A.W. : Bleomycin lung damage : The pathology and nature of the lesion. Br. J. Dis.

- Chest. 72:321-326, 1978.
69. Aso, Y., Yoneda, K., and Kikkawa, Y. : Morphologic and biochemical study of pulmonary changes induced by Bleomycin in mice. *Lab. Invest.*, 35:558-568, 1976.
  70. Chandler, D.B., Hyde, D.M., and Giri, S.N. : Morphometric estimates of infiltrative cellular changes during the development of Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in hamsters. *Am. J. Pathol.*, 112:170-177, 1983.
  71. Cross, C.E., Parsons, G.H., Gorin, A.B., and Last, J.A. : Pulmonary edema. Emphasis on physiologic and toxicological considerations. In *mechanisms in respiratory toxicology*. Wistshi, H and Nettesheim, P, ed., CRC Press, Florida, Vol. I, PP. 219-240, 1982.
  72. Reiser, K.M. and Last, L.A. : Early cellular events in pulmonary fibrosis, *Exp. Lung Res.*, 10:331-355, 1986.
  73. Tryka, A.F., Godleski, J.J., Brain, J.D. : Alterations in alveolar macrophages in hamsters developing pulmonary fibrosis. *Exp. Lung Res.*, 7:41-52, 1984.
  74. Kumar, R.K., Watkins, S.G., and Lykke, A.W.J. : Pulmonary responses to Bleomycin-induced injury. An immunomorphologic and electron microscopic study. *Exp. Pathol.*, 28:33-43, 1985.
  75. Thrall, R.S., McCormick, J.R., Phan, S.H., Jack, R.H., and Ward, P.A. : The effect of antilymphocyte globulin on the development of Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the rat. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 119(Suppl.): 83, 1979.
  76. Schrier, D.J., Phan, S.H., and McGarry : The effects of the nude (nu/nu) mutation on Bleomycin induced pulmonary fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 127:614-617, 1983.
  77. Ekimoto, H., Aikawa, M., Ohnuki, T., Takahashi, K., Matsuda, A., Takita, T., and Umezawa, H. : Immunological involvement in pulmonarny fibrosis induced by peplomycin. *J. Antibiotics*, 38:94-98, 1985.
  78. Sendelbach, L.E., Lindenschmidt, R.C., and Witschi, H.P. : The effect of cyclosporin A on pulmonary fibrosis induced by bytylated hydroxytoluene, Bleomycin and beryllium sulfate. *Toxicol. Lett.*, 26:169-173, 1985.
  79. Thrall, R.S., Barton, R.W., D'Amato, D.A., and Sulavik, S.B. : Dif-ferential Cellular analysis of bronchoalveolar lavage fluid obtained at various stages during the development of Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rat. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 126:488-492, 1982.
  80. Giri, S.N., Hyde, D.M., and Nakashima, J.M. : Analysis of broncho-alveolar lavage fluid from Bleomycin-induced pulmonary fibrosis in hamsters. *Toxicol. Pathol.*, 14:149-157, 1986.
  81. Dauber, J.H., and Daniele, R.P. : Secretion of chemotaxins by guinea pig lung macrophages. I. The spectrum of inflammary cell responses. *Exp. Lung Res.*, 1:23-32, 1980.
  82. Kaelin, R.M., Center, D.M., Bernardo, J., Grant, M., and Snider, G.L. : The role of macrophage-derived chemoattractant activities in the early inflammatory events of blemycin-induced pulmonary injury. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 128:132-137, 1983.
  83. Leibovich, S.J., and Ross, R. : A macrophage-dependent factor that stimulates the



- proliferation of fibroblasts in vitro. *Am. J. Pathol.*, 84:501-514, 1976.
84. Bitterman, P.B., Rennard, S.I., Adelberg, S., and Crystal, R.G. : Role of fibronectin as a growth factor for fibroblasts. *J. Cell. Biol.*, 97:1925-1932, 1983.
  85. Rennard, S.I., Hunninghake, G.W., Bitterman, P.B., Crystal, R.G. : Production of fibronectin by the human alveolar macrophages : Mechanism for recruitment of fibroblasts to sites of tissue injury in interstitial lung diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 78:7147-7151, 1981.
  86. Bitterman, P.B., Rennard, S.I., Hunninghake, G.W., and Crystal, R.G. : Human alveolar macrophage growth factor for fibroblast. Regulation and partial characterization. *J. Clin. Invest.*, 70:806-822, 1982.
  87. Schmidt, J.A., Oliver, C.N., Lepe-Zuniga, J.L., Green, I., and Gery, I. : Silica-stimulated monocytes release fibroblast proliferation factors identical to interleukin 1. A potential role of interleukin 1 in the pathogenesis of silicosis. *J. Clin. Invest.*, 73:1462-1472, 1984.
  88. Elias, J.A., Rossman, M.D., Zurier, R.B., and Daniele, R.P. : Human alveolar macrophage inhibition of lung fibroblast growth. A prostaglandin- dependent process. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 131:94-99, 1985.
  89. Reiser, K.M., and Last, J.A. : Early cellular events in pulmonary fibrosis. *Exp. Lung Res.*, 10:331-355, 1986.
  90. Blanden, R.V., Harpel, A.J., Doherty, P.C., and Zinkernagel, R.M. : Lymphocyte-macrophage interactions and macrophage activation in the expression of antimicrobial immunity in vitro. In *immunobiology of the macrophage*. Nelson, DS, ed., Academic Press, New York, PP, 367-400, 1976.
  91. Rocklin, R.E. : Products of activated lymphocytes. Leukocyte inhibitory factor (LIF) distinct from migration inhibitory factor(MIF). *J. Immunol.*, 112:1461-1466, 1974.
  92. Wahl, S.M., Washl, L.M., and McCarthy, J.B. : Lymphocyte-mediated activation of fibroblast proliferation and collagen production. *J. Immunol.*, 121:942-946, 1978.
  93. McCord, J.M., and Fridovich, I. : The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann. Intern. Med.*, 89:122-127, 1978.
  94. Anderson, W.R., Tan, W.C., Takatori, T., and Privett, O.S. : Toxic effects of hydroperoxide injections on rat lung. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 100:154-162, 1976.
  95. Martin, W.J. : Neutrophils kill pulmonary endothelial cells by a hydrogenperoxide-dependent pathway. An in vitro model of neutrophil- mediated lung injury. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 130:209-213, 1984.