

加味地黃湯, 加味四君子湯 및 加味君子地黃湯의 放射線 副作用 減少效果

金東熙* · 최봉관* · 조문준** · 金聖勳*

Abstract

Study on Radioprotective Effects of Kamisagoonjatang, Kamijihwangtang and Kamigoonjajihwangtang

Kim Dong-hee* · Choi Bong-gun* · Jo Mun-jun** · Kim Sung-hoon*
*Department of Pathology College of Oriental Medicine, Taejon University.

**Chung-nam University

To evaluate radioprotective effects of Kamisagoonjatang(KST), Kamijihwangtang (KJT) and Kamigoonjajihwangtang(KKJT), studies were done experimentally.

The results were obtained as follows:

1. By FACS analysis after exposure to radiation by Liniac, T cell and T-helper cell were significantly increased in KST treated group and also B cell and macrophage in KJT treated group while splenocytes were significantly decreased in control group.
2. WBC, PLT were significantly increased in KKJT treated group as compared with control group after exposure to radiation by Liniac .
3. In histological changes of jejunum of BALB/C mice after after exposure to radiation by Liniac, exclusion and fusion of villi were decreased in all groups as compared with control group.
4. In the observation of morphological changes by SEM and TEM after radiation by Liniac, KKJT, KJT and KST inhibited damage of internal structures such as mitochondria, ESR and golgi of jejunum cells in order as compared with control group.

From above results it was concluded that KJT, KST and KKJT could be usefully applied for protection from damage by radiotherapy to cancer.

I. 緒 論

非正常的인 過剩發育으로 體內的 各 部位에 擴散
浸潤하여 正常 組織을 破壞하는 疾患인 癌^{1,2)}은 醫學
의 發展에도 不拘하고 現在 韓國人의 主要 死因이

되고 있다³⁾.

癌에 대한 治療法으로 西洋醫學에서는 手術療法,
放射線療法, 化學療法 및 免疫療法 등이 活用⁴⁾되는
데, 一次的인 治療는 대개 手術 또는 放射線治療의
局所 治療로 이루어진다. 特히 手術을 통한 腫瘍切除
가 患者의 外貌를 損傷시키거나, 機能喪失 및 完全
切除가 不可能한 경우 電離放射線을 이용한 局所 放
射線治療는 가장 좋은 治療方法으로 알려져 있다^{4,5)}.

* 大田大學校 韓醫科大學 病理學敎室
**충남대학교 의과대학 방사선과

그러나 이러한 治療法은 照射量의 增加에 따른 正常組織의 損傷과 骨髓造血器障病, 脫毛, 皮膚異狀 및 臟器損傷 등의 急·慢性 毒性이 심각하게 擡頭됨으로써^{6,7)}, 最近에는 全身的 毒性없이 高用量을 投與하기 위한 特異의이고 效果的인 治療方法에 대한 研究가 활발히 進行되고 있다.

韓醫學界에서도 抗癌效果가 認定되는 韓藥劑나 韓方 處方 또는 藥針液을 中心으로 抗癌·抗轉移效果⁸⁻¹⁴⁾ 등을 살펴보는 實驗研究와 더불어, 最近에는 化學療法과 放射線療法의 副作用^{6,7)}을 減少시킴으로써 癌의 治療效果를 極大化할 수 있는 方法¹⁵⁻¹⁸⁾ 등이 多樣하게 研究되어지고 있다. 特히 化學療法과 放射線療法이 共同的으로 免疫機能 低下를 招來한다는 점^{6,7,19)}에서, 正氣를 補하는 補養劑 및 韓藥劑를 中心으로 檢索이 이루어지고 있다.

이에 著者는 代表的인 補氣 處方인 四君子湯과 補陰 處方인 六味地黃湯을 基本方으로 삼고, 여기에 이미 放射線 保護效果가 檢證된 韓藥材를 加味하여, 이를 試料로 *in vivo*에서 免疫細胞變化, 血液變化 및 小腸의 組織變化 등을 測定하여 放射線 副作用 減少效果를 살펴보았던 바 有意性있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實 驗

1. 材 料

1) 動 物

動物은 雄性 4주령의 BALB/C 생쥐를 韓國化學 研究所에서 공급받아 實驗當日까지 固形飼料(항생제 무첨가, 삼양사료 Co.)와 물을 충분히 供給하고 室溫 22±2℃를 계속 維持하면서 2주일간 實驗室 環境에 適應시킨 後 實驗에 使用하였다.

2) 藥 物

本 實驗에 使用한 藥材는 市內 乾材 藥局 두 곳에서 外部形態를 比較 調查하여 確認한 後 實驗에 使用하였으며, 各 處方의 한점 분

量은 아래와 같다.

Sample A

加味地黃湯《Kamijihwangtang(KJT)》

韓 藥	生 藥 名	用 量 (g)
熟地黃	<i>Rehmanniae Radix Preparat</i>	16
山 藥	<i>Dioscoreae Rhizoma</i>	8
山 茱 萸	<i>Corni Fructus</i>	8
澤 瀉	<i>Alismatis Rhizoma</i>	4
牧丹皮	<i>Moutan Cortex</i>	4
白茯苓	<i>Poria</i>	4
枸杞子	<i>Lycii Fractus</i>	4
女貞子	<i>Ligustri lucidi Fructus</i>	4
兔絲子	<i>Cuscutae Semen</i>	4
補骨脂	<i>Psoraleae Fructus</i>	4
杜 仲	<i>Eucommiae Cortex</i>	4
黃 精	<i>Polygonati Rhizoma</i>	4
總 量		64

Sample B

加味四君子湯《Kamisagoonjatang(KST)》

韓 藥	生 藥 名	用 量 (g)
黃 芪	<i>Astragali Radix</i>	6
人 參	<i>Ginseng Radix</i>	6
白 朮	<i>Atractylodis macrocephalae Rhizoma</i>	6
白茯苓	<i>Poria</i>	6
甘 草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	6
靈 芝	<i>Ganoderma</i>	6
總 量		42

Sample C

加味君子地黃湯《Kamigoonjijihwang(KKJT)》

韓 藥	生 藥 名	用 量
丹 參	<i>Salviae miltiorrhizae Radix</i>	4
鬱 金	<i>Curcumae Radix</i>	4
赤芍藥	<i>Paeonia Radix Rubra</i>	4
當 歸	<i>Angelicae gigantis Radix</i>	4
桃 仁	<i>Persicae Semen</i>	4
菝 葜	<i>Zedoariae Rhizoma</i>	4
紅 花	<i>Carthami Flos</i>	4
瓦 松	<i>Orostachys fimbriatus Berger</i>	4
半枝蓮	<i>Portulaca grandiflora Hook</i>	4
仙鶴草	<i>Agrimoniae Herba</i>	4
蒲公英	<i>Taraxaci Herba</i>	4
黃 連	<i>Coptidis Rhizoma</i>	4
白花蛇舌草	<i>Oldenlandiae diffusae Herba</i>	10
加味地黃湯	KJT	64
加味四君子湯	KST	42
總 量		164

3) 試藥 및 機器

Formaldehyde, lysophosphatidic acid 및 isopropanol 등은 Sigma 제품, ethanol은 Merck 製

品, sodium bicarbonate는 Gibco 製品, acetic acid는 Glicial 製品을 使用하였다.

機器는 clean bench (vision scientific Co., KMC-14001), centrifuge (Beckman Co., GS-6R), inverted microscope (Nikon Co, Japan), bright microscope (UFX-DX, Nikon), SEM(Jeol社, JEM 6400), TEM(Hitachi H-600), Liner accelerator(Varian Co, U.S.A.), FACScan (Becton dickinson, U.S.A), rotary vaccum evaporator (Büchi 461), autoclave (Hirayama, Japan), micro-pipet (Gilson, U.S.A), autostill WG25 (Japan), titer plate shaker (labline Inst., U.S.A), culture flask (Falcon 3024), multiwell plate (96-well, Falcon), conical tube, disposable pipet (5ml, 10ml, 25ml, Falcon) 및 syringe filter (0.25um, Falcon)등을 使用하였다.

2. 方法

1) 放射線 照射

흰쥐가 움직이지 않게 제작된 아크릴상자에 넣어 고정시키고, 放射線은 線形加速기(liner accelerator, Varian Co, U.S.A.) 6MV-X선을 使用하였으며, 조사야(field size)는 35cm×35cm, source-surface-distance(SSD)는 100cm 거리로 하였다. 6MV-X선은 皮下 1.5cm 깊이에서 최대선량(build-up)이 형성됨으로 아크릴상자 前後面에 1.5cm 두께의 人體組織 등가물질인 bolus를 부착하여 쥐 表面에 均一하게 照射되도록 하였다. 放射線 照射量의 決定은 放射線의 露出에 의해서 細胞의 壞死가 심하지 않아 染色體異狀 및 SCE를 가장 잘 觀察할 수 있는 것으로 報告된 선량 범위로 50cGy -500cGy에서 癌治療 目的 등으로 가장 많이 使用되는 200cGy를 基準으로 하였고, 反復적으로 全身 照射됨을 考慮하여 選定하였다. 放射線은 對向 2분 照射로 각각 20cGy, 40cGy, 60cGy를 全身 照射하였으며, 이 때 선량률(dose-rate)는 3cGy/min이다.

2) 白血球數, 血小板數, 赤血球數 및 헤모글로빈수에 미치는 影響

BAL/C 생쥐를 pentothal sodium(30mg/kg, 중의제약)으로 癡醉하고 미리 heparin이 들어있

는 1회용 주사기(23G×1½, Samwoo Co.)로 心臟을 穿刺하여 血液을 採取하고 血小板數, 白血球數, 赤血球數 및 헤모글로빈수는 Finio法²⁰⁾에 準하여 Minos-ST로 測定하였다.

3) FACS에 의한 脾臟 免疫細胞 變化測定

(1) 脾臟 淋巴球 懸濁液 造製

放射線 照射後 各各의 試料를 投與한 BALB/C를 頸椎脫骨로 致死시킨 후 脾臟을 摘出하고 Scheme 1, 2에서와 같이 脾臟 淋巴球 懸濁液을 製造하였다. 細胞 處理 및 螢光 染色用 緩衝液으로는 Ca^{2+} 과 Mg^{2+} 이 들어 있지 않은 staining buffer를 使用하였다. 摘出한 脾臟을 100 mesh (sigma)에 올려놓고 주사기 피스톤 뒷부분으로 가볍게 문질러 組織을 粉碎하였다. 15ml conical tube(Becton dickinson)에 옮겨 약 5분간 放置하여 組織 덩어리를 沈澱시킨 후 上層液을 取해 2회 洗滌하고 0.83 % NH_4Cl 溶液을 넣고 5분간 incubation시켜 赤血球를 溶血시켰다. 다시 2회 洗滌하고 RPMI 1640-2% FBS (Sigma)로 5×10^6 cells/ml가 되도록 稀釋하였다.

(2) 免疫 螢光染色 (immunofluorescence staining)

免疫 螢光染色은 全 過程을 0-4 °C에서 實施하였고, 培養한 脾臟細胞를 回收하여 PBS로 3회 洗滌한 후 5ml FACS tube (Becton Dickinson, U.S.A)에 0.3ml의 staining buffer를 넣고, vortex한 후 遠心分離(1300rpm, 5min)하였다. 各各의 1차 抗體 Culture sup.을 100 μ l씩을 5ml FACS tube에 넣고 vortex한 후 40분간 얼음에서 反應시켰다. 使用한 1차 抗體는 3회 洗滌後, fluoresceinisothiocyanate (FITC)-conjugated goat anti-rat Ig F(ab)₂ fragment 1:100 (Tago, U.S.A) 稀釋液 50 μ l을 가하여 40분간 反應시키고, 3회 洗滌後 0.3ml staining buffer를 넣고 vortex한 후 FACScan(Becton dickinson, U.S.A)으로 分析하였다.

(3) 免疫細胞 分析

染色이 完了된 細胞들을 0.3ml의 staining

buffer에 浮游시켜 FACS-can(Becton dickinson, U.S.A)를 이용하여 分析하였다. 試料當 5,000개의 細胞에 대하여 list mode로 資料를 聚合하였으며, consort 30 프로그램을 이용하여 分析하였다. Data의 分析은 forward scatter (FSC)와 side scatter(SSC)의 dual parameter를 이용한 dot plot상에서 全體脾臟 細胞와 small lymphocyte 領域 및 lymphoblast 領域을 區分하여 그 中の B cell, CD4⁻, T cell 그리고 Mac-1⁺ cell의 比率 (gated,%)을 算出하였다.

Table 1. Monoclonal antibody used for immunofluorescence staining

Immune cell types	Markers	Monoclonal antibody
T cells	Thy1,2	J1j
helper T cells	CD4	G.K.1.5
B cells	CD23	J11d-10
Macrophages	CD11b	M1/70
Second antibody	F(ab') ₂ FITC-Ig (Tago)	goat anti rat

4) 放射線 照射 後 jejunum 組織變化

(1) 一般 光學顯微鏡 觀察

放射線 照射 後 試料를 經口投與한 후 BALB/C 생쥐를 14일째 犧牲시켜 腹腔을 開腹 후 空腸의 中間 部位를 選擇하여 摘出하였으며, 生理的 食鹽水(0.9%)로 水洗한 후 10% 中性 완충 포르말린(NBF)에 48시간 동안 固定하였고 12時間 동안 水洗한 후 脫水過程을 거쳐 파라핀에 포매하였다. 組織切片機(Reichert Jung)를 이용하여 포매된 組織을 5 μ m 두께로 자르고 젤라틴이 입혀진 슬라이드에 附着시켰으며, 이를 35 °C 슬라이드 乾燥器에서 12時間 乾燥시킨 후 一般的인 H-E 染色法으로 染色하였고, 製作된 슬라이드를 光學顯微鏡으로 觀察하였다.

(2) 透過電子顯微鏡 觀察

放射線 照射 後 試料를 經口投與한 후 BALB/C 생쥐를 14일째 犧牲시켜, 空腸을 細切한 다음 前固定으로 2.5% glutaraldehyde에 넣어 24時間 固定하였으며 그 이후 0.1M PBS로 1

Scheme 1. Preparation of splenic leukocyte suspension

- ICR mouse
 - Sacrifice of mouse by cervical dislocation
 - Excise the spleen out
- Spleen
 - Transfer onto a prewetted 100 mesh stainless-steel screen
 - Cut into pieces
 - Squeeze through the screen
 - Transfer to a 15 ml conical tube
 - Keep it for 5 min on ice
 - Take the upper layer
 - Wash 2 times with buffer (PBS w/o Ca²⁺&Mg²⁺)
 - Hemolysis with 0.83 % NH₄Cl
 - Adjust the cell concentration to 5x10⁶ cells/ml in 10% FCS-RPMI 1640
- Splenic leukocyte suspension

Scheme 2. Staining with fluorescein conjugated antibody

- Cell culture
 - Pool the cells into 5 ml tube
 - Wash 3 times with the staining buffer
 - Resuspend in 0.5ml of the staining buffer
- Cell suspension (80 μ l)
 - Add 80 μ l of the primary Ab
 - Incubate for 30 min
 - Wash 3 times with the staining buffer
- mAb-bound cells
 - Add 50 μ l of F(ab)₂ fragment of FITC-conjugated goat anti-rat Ig
 - Incubate for 30min on ice
 - Wash 2 times with the staining buffer
 - Resuspend in 0.5ml of staining buffer
- IF-stained cell

時間 間隔으로 3회 水洗한 다음 1% OsO₄에 2時間 後 固定하고 50%, 70%, 80%, 90, 95%, 100% alcohol I, II, propyleneoxide I, II로 2시간씩 脫水하였다. 脫水된 組織片을 eponaraldite 혼합물에 포매하여 0.5~2.0 μ m 두께로 semithin section한 후 toluidine blue로 染色하여 光學顯微鏡으로 檢鏡部位를 決定하였으며 이 부위를 초박절편기로 다시 60~90nm 두께가 되게 초박절편을 만들어 uranyl acetate와 lead citrate로 染色하여 透過電子顯微鏡(Hitachi H-600)에서 75kV로 撮影하여 寫眞을 觀察하였다.

(3) 注射電子顯微鏡 觀察

放射線 照射 後 試料를 經口投與한 후 BALB/C 생쥐를 14일째 犧牲시켜 空腸을 摘出하여 生理的食鹽水(0.9%)로 水洗한 후 前固定으로 2.5% glutaraldehyde에 넣어 24時間 固定하였으며, 固定된 組織片은 0.1M PBS로 1時間 間隔으로 3회 水洗한 다음 1% OsO₄에 2시간 後固定한 후 50%, 70%, 80%, 90, 95%, 100% alcohol I, II, acetone I, II에서 2時間씩 脫水過程을 거쳐 脫水된 組織은 임계점 乾燥器에서 乾燥시켰다. 乾燥된 組織片을 양면 테이프를 이용하여 블록에 옮기고 ion sputtering coater내에서 純金으로 100Å 두께로 表面處理하여 注射電子顯微鏡(Jeol社, JEM 6400)으로 加速電壓 10kV하에서 撮影하여 寫眞을 觀察하였다.

III. 實驗成績

1. 脾臟 免疫細胞에 미치는 效果

40cGy 放射線을 照射 後 10日間 試料를 投與하고 脾臟內의 免疫細胞 變化를 調査한 結果, 대부분의 免疫 細胞가 放射線으로 인하여 細胞數가 크게 減少하여 cell event %가 正常群에 비하여 크게 減少하였고, 脾臟內의 少數의 macrophage는 거의 나타나지 않아 聚合하는데 問題點이 있었다.

먼저 T cell 變化는 細胞數에 있어 모든 實驗群이 對照群에 비하여 顯著하게 增加하였고(fig. 1), positive cell 比率은 對照群, 加味地黃湯, 加味四君子湯, 加味君子地黃湯 處理群이 各各 39.46±2.18, 43.60±3.22, 56.27±3.26 (P<0.05), 47.51±3.14로 나타나 實驗群 모두 對照群에 비하여 增加하였으나(Table 2), 加味四君子湯 投與群만이 有意性 있는 增加를 나타내었다.

B cell 變化에서는 細胞數에 있어 加味地黃湯, 加味君子地黃湯 投與群만이 對照群에 비하여 큰 差異를 나타냈고(fig. 1), positive cell 比率은 各各 57.30±2.23, 57.92±2.38, 52.16±2.5, 58.14±2.34로 나타나 對照群과 별 차이가 없었다(Table 2).

T helper cell 變化에서는 T cell 變化와 同一하게 細胞數에 있어 모든 實驗群이 對照群에 비하여

增加하였고(fig. 1), 特히 加味地黃湯, 加味君子地黃湯 投與群에서 顯著하게 增加하였고, positive cell 比率은 各各 27.41±2.35, 28.49±3.11, 36.13±2.24, 38.13±4.21로 나타나 對照群에 비하여 增加하였으나 有意性은 나타나지 않았다(Table 2).

Macrophage 變化는 細胞數에 있어 加味地黃湯, 加味君子地黃湯 投與群만이 對照群에 비하여 顯著하게 增加하였고(fig. 1), positive cell 比率은 各各 15.11±3.23, 15.31±3.13, 16.14±3.20, 16.21±2.34로 나타나 對照群과 差異가 없어 B 細胞變化와 類似하게 나타났다(Table 2).

Table 2. The FACS Effects of KJT, KST and KKJT on Leucocytes of BALB/C Mice after Irradiation

Group	% Positive cells			
	Jj-10	Jlid	G.K.15.3	M1/70
Con.	39.46±2.18	57.30±2.23	27.41±2.35	15.11±3.23
SA	43.60±3.22	57.92±2.38	28.49±3.11	15.31±3.13
SB	56.27±3.26	52.16±2.50	36.13±2.24	16.14±3.20
SC	47.51±3.14	58.14±2.34	38.13±4.21	16.21±2.34

Con. : Non-treated group.
SA : KJT treated group.
SB : KST treated group.
SC : KKJT treated group.

2. 血液學的 變化

放射線 照射 後 試料를 投與한 BALB/C의 白血球數의 變化에서는 正常群에 비하여 모든 實驗群이 顯著하게 白血球(WBC)數가 減少되었으나, 加味地黃湯, 加味君子地黃湯 投與群은 異常으로 減少된 對照群에 비하여 有意性있게 增加하였고(Table 3), 血小板(Platelet)數는 역시 加味地黃湯, 加味君子地黃湯 投與群에서 有意性 있는 減少를 나타내었다(Table 4). 赤血球(RBC)와 헤모글로빈(hemoglobin)은 모두 對照群에 비하여 減少하였으나, 有意性은 나타나지 않았다(Table 5, 6).

3. Jejunum의 組織學的 變化

放射線 照射 程度를 決定하기 위하여 照射 10日後 實施한 jejunum 組織檢査에서 20cGy, 40cGy, 60cGy 照射 實驗群은 모두 正常群에 비하여 jejunum villi의 脫落이 나타났고, 特히 40cGy, 60cGy에서는 fig. 2에서 보는 바와 같이 jejunum villi의 fusion이 이루어지면서 異

狀의인 肥厚 形態가 나타나고 villi 數가 크게 減少하였다.

이에 40cGy를 實驗 放射線量으로 정한 후 實驗을 實施하였는데, fig. 3서 나타난 바와 같이 모든 實驗群에서 對照群에 비하여 脫落이 相對적으로 적게 나타나고, fusion되어 나타나는 villi 數가 적었다.

Table 3. The Effects of KJT, KST and KKJT on the Number of White Blood Cell of BALB/C Mouse after Irradiation

Group	No. of animals	WBC (x10 ³ /mm ³)	P value
Nor.	8	4.7±0.12	
Con.	8	1.0±0.07	
SA	8	2.1±0.26	p<0.01
SB	8	1.6±0.11	
SC	8	2.3±0.09	p<0.01

Table 4. The Effects of KJT, KST and KKJT on the Number of Platelet of BALB/C Mouse after Irradiation

Group	No. of animals	Platelet (x10 ³ /mm ³)	P value
Nor.	8	596.9±248	
Con.	8	185.6±11.2	
SA	8	342.3±26.9	p<0.001
SB	8	226.4±24.8	
SC	8	371.6±21.5	p<0.001

Table 5. The Effects of KJT, KST and KKJT on the Number of Red Blood Cell of BALB/C after Irradiation

Group	No. of animals	RBC (x10 ⁶ /mm ³)	P value
Nor.	8	7.89±0.45	
Con.	8	7.09±0.32	
SA	8	7.12±0.31	-
SB	8	7.05±0.25	-
SC	8	7.23±0.35	-

Table 6. The Effects of KJT, KST and KKJT on the Number of Hemoglobin of BALB/C Mouse after Irradiation

Group	No. of animals	Hemoglobin (g/dL)	P value
Nor.	8	12.5±1.12	
Con.	8	11.2±0.88	
SA	8	11.5±0.78	-
SB	8	11.3±1.06	-
SC	8	11.9±0.49	-

Fig. 1 The FACS effects of KJT, KST and KKJT on leucocytes of BALB/C mice after irradiation

또한 對照群에서 上皮細胞의 核 윤곽이 뚜렷하지 못하고 核消失이 일어난 반면 모든 實驗群은 이에 비해 뚜렷한 核 윤곽을 觀察할 수 있었으며, 實驗群 사이에서는 큰 差異를 發見할 수 없었다.

Fig. 2 Histological change of jejunum of BALB/C after irradiation

villi의 숫자는 對照群과 큰 차이가 없었다(fig. 4).

加味四君子湯 投與群은 對照群에 비하여 뚜렷한 核膜이 觀察되었고, mitochondria, ESR, golgi 및 細胞間質등의 內部 構造物도 一定 形態를 維持하였으며, micro villi 形態 및 數도 對照群에 비하여 顯著하게 改善되어 實驗群중 가장 效果的으로 나타났다(fig. 4).

加味君子地黃湯 投與群은 뚜렷한 gap junction, 核形態를 維持하였으며, micro villi 形態 및 數 역시 正常群과 큰 差異를 보이지 않았다. 이에 비해 細胞 內部 構造物 및 間質은 對照群에 비해 損傷程度가 적었으나 加味四君子湯 投與群에 비해서는 良好하지 못하였다(fig. 4).

注射電子顯微鏡의 villi 觀察에서는 正常群은 規則적이고 緻密하게 配列되어 나타났고, 對照群과 모든 實驗群은 外觀上으로 顯著하게 異狀 肥大되어 나타났으나(fig. 5), 加味四君子湯, 加味君子地黃湯, 加味地黃湯 順으로 正常群에 近接하였다(fig.5).

Fig. 3 Histological change of jejunum of BALB/C after 40cGy irradiation

4. TEM, SEM에 나타난 jejunum의 形態學的 變化

透過電子顯微鏡에 의한 jejunum의 形態學的 變化 觀察에서 對照群은 正常群에 비하여 核(N)의 凝縮과 더불어, mitochondria, ESR, golgi 및 細胞間質 등이 크게 損傷되어 나타났으며, gap junction이 不規則하게 나타나 全體적으로 細胞內部 構造가 크게 損傷되었다.

micro villi는 숫적으로 減少되면서 間隔이 넓어졌으며, 盃狀細胞의 損傷이 觀察되었다(fig. 4).

加味地黃湯 投與群은 nucleus를 제외한 盃狀細胞, mitochondria, ESR, golgi 및 細胞間質 등의 細胞 構造物등이 對照群에 비하여 損傷 程度가 적었으나, 核膜의 消失 및 micro

Fig. 4. TEM photograph. Morphological change in internal structure of jejunum cells of BALB/c after radiation

Fig. 5 SEM photograph. Morphological change of villi in BALB C treated with KJT, KST and KKJT after 40cGy irradiation

IV. 考 察

오늘날 放射線 治療는 크게 brachytherapy와 teletherapy로 구분된다⁵⁾. Brachytherapy는 放射性 物質이 腫瘍 가까이 위치하는 治療法으로 婦人科 癌 또는 口腔癌 등에서 많이 使用되며, teletherapy는 線形加速器를 使用한 超高壓放射線 (supervoltage radiation)을 이용하는 方法으로 원하는 部位를 正確히 設定하여 放射線 毒性을 最小化시킨다^{5,21)}. 이 밖에도 多様な 種類의 放射線 調節楔기 (beam-modifying wedge)와 回轉技法, 그리고 다른 接近法을 使用하여 正常 周邊組織에 미치는 放射線 毒性은 最小化하면서 腫瘍治療效果는 極大化시키는 方法들이 使用되고 있다⁵⁾.

現在 全體 癌患者의 半 以上이 疾病 經過中 한

번 이상 放射線治療를 받게 되는데, 보다 廣範圍한 腫瘍에서는 放射線 治療와 手術이 함께 使用되기도 하며, 큰 림프종이나 肺癌, 小兒癌의 一部에서는 化學療法의 補助的 治療로 쓰이기도 한다^{5,21)}. 또한 癌에 의한 疼痛이나 機能喪失의 輕減을 위해 施行되는 姑息的(palliative) 放射線 治療는 治療 不可能한 癌으로 인해 苦痛받는 患者의 삶의 質을 向上시킬 수 있다.

그러나 이러한 治療法은 照射量의 增加에 따른 正常組織의 損傷과 骨髓造血器障礙, 脫毛, 皮膚異狀 및 臟器損傷 등의 急·慢性 毒性이 심각하게 擡頭됨으로써^{6,7)}, 最近에는 放射線으로 인한 全身의 毒性없이 高用量을 投與하기 위한 特異의이고 效果的인 治療方法에 대한 研究가 활발히 進行되고 있다.

放射線 治療의 毒性에는 急性(acute)과 滿期(late) 毒性이 있다⁵⁻⁷⁾. 急性 毒性으로는 疲勞感, 衰弱感, 食慾不振, 惡心 및 嘔吐, 局所의 皮膚變化, 泄瀉, 粘膜潰瘍 등^{6,7)}이 있으며, 넓은 部位의 放射線治療는 骨盤이나 近位部 腸骨을 포함한 경우 骨髓形成 抑制를 유발하기도 한다. 長期的인 放射線 毒性으로는 放射線 照射 部位 皮膚의 過色素沈着, 放射線 照射 部位의 機能低下, 脊髓病症, 骨壞死, 二次性 惡性腫瘍 등⁵⁻⁷⁾이 있다.

韓醫學에서 癌 治療法은 清熱解毒, 化痰軟堅, 利水消腫, 活血化癥 處方에 의한 攻邪法과 健脾益氣, 滋養肝腎, 養胃生津 處方에 의한 扶正法 및 兩者를 結合한 扶正祛邪法으로 大別되며^{22,23)}, 全身의 情況과 病情에 따라 攻法爲主, 攻補兼治, 扶正爲主로 하는 治療法과, 初期에는 攻法爲主, 中期에는 攻補兼法, 末期에는 先補後攻法 等の 治療法이 臨床에서 자주 活用되고 있다²⁴⁾.

이렇듯 韓醫學에서는 오랜 臨床 經驗을 바탕으로 抗癌 效果를 나타내는 韓方 處方이 臨床에서 使用되고 있지만, 이들 大部分 副作用이 적고 局所의 癌細胞를 죽이는 것보다는 非特異의이나 特異的으로 免疫機能을 增強시켜 癌細胞를 除去하는 藥物이 大部分이다. 그러나 이러한 處方이나 韓藥劑가 既存의 洋方 抗癌劑보다는 細胞毒性이 떨어져 急速 成長하는 癌細胞를

效率的으로 殺害하여 遮斷하는 데는 역시 限界가 있다. 따라서 最近에는 抗癌效果가 認定되는 韓藥劑나 韓方 處方 또는 藥針液을 中心으로 抗癌·抗轉移效果⁹⁻¹⁴⁾ 등을 살펴보는 實驗研究와 더불어, 化學療法과 放射線療法의 副作用^{6,7)}을 減少시킴으로써 癌의 治療效果를 極大化할 수 있는 方法¹⁵⁻¹⁸⁾ 등이 多樣하게 研究되어지고 있다.

이에 著者は 40餘種의 文獻考察을 通하여 現在 癌關聯 雜誌 및 書籍에서 抗癌劑 副作用 減少作用에 비해 아직 研究가 未盡한 放射線 副作用 減少에 效果的인 處方이나 韓藥劑를 統計處理하였던 바, 共同的으로 使用된 基本 處方은 四君子湯과 六味地黃湯이, 韓藥劑에 있어서는 白花蛇舌草의 20餘種이 多用되었다.

따라서 이들을 相互 配合하면 效果的인 放射線 保護作用을 나타낼 것으로 思料되어, 이들을 相互配合하여 이를 試料로 in vivo에서 放射線이 照射된 實驗動物의 脾臟 免疫細胞 變化, 血液變化 및 小腸의 組織變化 等を 1次的으로 檢索하였다.

本 論文의 試料로 使用된 基本方인 六味地黃湯은 錢乙의 《小兒藥證直訣》卷下方²⁵⁾에서 最初로 言及된 處方으로 惡性腫瘤 및 抗癌劑 및 放射線으로 인한 肝腎陰虛證에도 應用되고 있으며²⁶⁾, 四君子湯은 《太平惠民和劑方》卷三方²⁷⁾에 처음 記載된 處方으로, 現在 消化器 癌을 비롯하여 各種 癌治療에 있어 基本方으로 가장 많이 應用되고 있다²⁸⁻³⁰⁾.

加味된 藥物의 本草學의 效能을 살펴보면, 熟地黃은 甘微溫하여, 滋陰補血, 益精眞髓의 效能으로 肝腎陰虛로 나타나는 諸症狀을 다스리고³¹⁾, 山藥은 甘溫而澁하여 健脾補肺, 固腎益精의 效能이 있고³¹⁾, 山茱萸는 酸微溫而澁하여, 補益肝腎, 澀精固脫의 效能이 있으며³¹⁾, 澤瀉는 甘寒하여 利水滲濕, 泄熱의 效能이 있고³¹⁾, 牡丹皮는 苦辛微溫하여, 清熱涼血, 活血散瘀하는 效能이 있으며³¹⁾, 白茯苓은 地黃湯의 構成藥物인과 同時에 加味四君子湯의 構成 藥物으로써 甘淡而平하여, 健脾涼心, 利水滲濕시키는 效能³¹⁾이 있다.

六味地黃湯에 補强된 枸杞子는 甘寒하여 滋腎潤肺, 補肝明目의 效能³¹⁾이 있으며, 女貞子는 甘苦涼하여 滋補肝腎, 明目烏髮의 效能³¹⁾이 있고, 菟絲子는 辛甘溫하여, 補肝腎, 益精髓, 明目, 止瀉의 效能³¹⁾이 있으며, 補骨脂는 辛苦溫하여 溫腎調養, 納氣, 止瀉의 效能³¹⁾이 있고, 杜冲은 甘微辛溫하여 補肝腎, 强筋骨, 安胎의 效能³¹⁾이 있으며, 黃精은 甘平하여, 補中益氣, 潤心肺, 强筋骨의 效能³¹⁾이 있어³¹⁾ 上記한 모든 補陰藥이 臨床에서 大部分 抗癌劑 및 放射線 副作用으로 나타나는 陰虛症狀에 使用된다.

四君子湯의 構成藥物인 人蔘은 大補元氣, 固脫生津, 安神的 效能³¹⁾이 있으며, 白朮은 補脾益胃, 燥濕和中 效能으로³¹⁾, 甘草는 和中緩急, 潤肺解毒, 調和諸藥 效能으로³¹⁾, 黃芪는 益衛固表, 利水消腫, 托毒生氣, 補中益氣 效能으로³¹⁾, 人蔘과 더불어 各各 相互 配合時 補氣健脾 效果가 增大되며, 靈芝는 涼心安神, 補氣益血, 止咳平喘의 效能³¹⁾이 있다.

最近 放射線 및 化學療法로 인한 副作用 減少에 共通的으로 使用된 藥物을 統計處理하여 보면 黃芪, 人蔘, 白朮, 茯苓, 陳皮, 麥門冬, 當歸, 生地黃, 山藥, 女貞子, 白芍藥, 太子蔘, 菟絲子, 枸杞子 等の 補氣健脾 滋補肝腎의 藥材들의 使用頻度가 높은 점³²⁾과 上記한 本草學的 效能 등으로 보아, 試料인 加味六味地黃湯, 加味四君子湯은 放射線 副作用 抑制에 效果의 作用할 것으로 思料된다.

加味된 活血活瘀藥中 丹蔘은 活血祛瘀, 涼血消癰, 除煩安神的 效能³¹⁾이 있으며, 鬱金은 行氣化瘀, 清心解鬱, 利膽退黃의 效能³¹⁾이 있고, 赤芍藥은 清熱涼血, 散瘀止痛의 效能³¹⁾이 있으며, 當歸는 補血和血, 調經止痛, 潤燥滑腸의 效能³¹⁾이 있고, 莪朮은 行氣破血, 消積止痛의 效能³¹⁾이 있으며, 紅花, 桃仁은 모두 活血通經, 散瘀止痛의 效能³¹⁾이 있다.

清熱解毒藥인 瓦松은 清熱解毒 消腫癰毒 效能³¹⁾이, 半枝蓮는 清熱解毒, 利尿消腫 效能³¹⁾이, 仙鶴草는 收斂止血, 載瘡, 止痢, 解毒의 效能³¹⁾이, 蒲公英은 清熱解毒, 消腫散結, 利尿通淋의 效能

³¹⁾이, 黃連은 清熱燥濕, 清心除煩, 瀉火解毒의 效能³¹⁾이, 白花蛇舌草는 清熱利濕, 解毒消癰의 效能³¹⁾이 있어 放射線 照射로 인한 體內 熱毒³⁶⁾을 除去할 수 있을 것으로 보아 加味하였다.

本 實驗에서는 放射線 保護作用을 評價로 放射線에 가장 敏感한 淋巴球 및 小腸의 上皮細胞 變化를 中心으로 살펴보았는데, 一般的으로 이들 細胞는 다른 組織細胞에 비해 활발한 增殖率을 가지고 있어서 放射線에 敏感^{33,31-36)}하다고 說明되지만, 例外도 있어 具體的인 理由는 아직 明確하지 않는 것으로 報告되고 있다.

放射線으로 造血 組織이 損傷되면, 骨髓 및 免疫機能이 低下되어 白血球 減少, 出血, 貧血, 기타 感染이 增加하게 되는데⁵⁻⁷⁾, 이러한 것들은 癌患者에게 여러 가지 2次的인 副作用을 誘發하게 되어, 患者의 삶의 質을 低下시키고 심한 경우는 致命的인 結果를 가져오며, 아울러 癌治療의 持續的인 施行과 效果的인 用量的 治療를 制限하게 된다. 따라서 西洋醫學에서는 이러한 放射線療法の 副作用으로부터 正常組織을 保護하는 放射線 防禦劑에 대한 研究가 활발히 進行되고 있다.

現在까지 造血 및 免疫機能을 向上시켜 放射線에 대한 防禦效果를 나타내는 放射線 防禦劑(radioprotector)는 크게 放射線 照射로 인한 遊離期(free radicals)를 除去하여 細胞를 保護하는 化學的 藥物과 bacterium bovis 계통의 bacillus Calmette Guerin, glucan 等の 生物學的 藥物로 나누어진다^{34,35)}. 그러나 이들 중의 몇몇 藥物은 여러 가지의 바람직하지 못한 副作用들에 의해 活用이 制限되고 있다.

韓醫學에서는 放射線治療中에 나타나는 症狀이 주로 體內의 熱毒이 過盛하여 津液이 損傷되고, 脾胃의 機能이 失調하며, 肝腎이 虧損하여 發生한 것^{36,39,40-43)}으로 보고있다. 따라서 放射線療法の 副作用을 治療하는데 주로 滋補肝腎, 清熱解毒, 生津潤燥, 養陰清肺, 涼補氣血法을 活用, 人體의 免疫機能 改善을 통한 惡性腫瘍 細胞에 대한 放射線 效果增強 및 放射線 治療에 의해서 야기되는 免疫機能의 低下 등을 防止하는데 欸

점을 맞추고 있다.

이에 대한 國內外 最近 動向을 살펴보면 多樣한 臨床研究^{36,39-44)}와 더불어 補中益氣湯⁴⁴⁾, 四六湯⁴⁴⁾, 人蔘養營湯⁴⁶⁾, 歸脾湯⁴⁷⁾, 參茸扶正湯⁴⁸⁾ 등을 試料로 한 實驗研究^{44,45)}가 있으며, 이 밖에 李等⁴⁹⁾은 數種 韓藥劑의 放射線 保護作用에 대하여 比較 評價한 바가 있다.

脾臟은 생쥐와 기타 動物에서 造血機能(hematopoiesis)의 主要 部位이며, 免疫細胞를 위주로 한 血球과 血小板의 貯藏機關으로 알려져 있다⁵⁰⁾. 사람에 있어서는 成人의 경우 造血機能이 대부분 骨髓에서 일어나지만, 胎兒期때나 骨髓의 非正常的 擴張에 의한 疾患의 경우 脾臟에서도 造血作用이 일어난다⁵⁰⁾. 이러한 까닭에 實驗動物에서의 脾臟은 免疫機能과 造血機能의 實驗材料로서 適切하게 여겨지고 있다.

림프구는 末梢血液 白血球中 正常에서는 약 20%를 차지하며 機能上 대개 T 림프구, B 림프구 및 null 細胞로 分類하고 있는데^{52,55,56)}, 現在 腫瘍 免疫은 주로 T 림프구 細胞에 의한 細胞性 免疫反應으로 알려져 있다. 最近에는 림프구계 細胞의 表面抗原을 特異적으로 認識하는 단클론항체를 이용하여 T 림프구는 다시 助力/誘發(helper/inducer, CD4+) 細胞와, 抑制/細胞 傷害(suppressor/ cytotoxic, CD8+) 細胞로 分類되고 있으며 CD4+ 細胞는 抗原을 B 림프구에 전달하여 抗體 生成을 誘發시키는 機能이 있으며, CD8+ 細胞는 癌細胞와 같은 非正常的인 細胞를 直接 除去할 수 있는 機能에 있는 것으로 報告되고 있다^{55,56)}.

이에 準하여 本 實驗에서는 流細胞分析機(FACS)에 의한 脾臟內의 免疫細胞 變化를 觀察하였는데, fig. 1에서 보는 바와 같이 放射線 照射로 인하여 對照群을 包含한 모든 實驗群에서는 脾臟內 免疫細胞數는 크게 감소하여 cell event %가 正常群에 비하여 크게 減少하였고, 脾臟內의 macrophage는 少數에 不可하였다.

放射線에 의한 免疫機能 低下의 正確한 機轉은 밝혀지지 않았지만 Schulof 등⁵⁰⁾은 放射線에 의한 T 림프구의 DNA 合成이나 複製能力 缺陷

에 起因한 것으로 보고 있어, T cell 變化는 특히 重要性을 띠는데 本 實驗에서 T cell 變化는 細胞數에 있어 모든 實驗群이 對照群에 비하여 顯著하게 增加하였고, positive cell 比率은 實驗群 모두 對照群에 비하여 增加하였으나 加味四君子湯 投與群만이 有意性있는 增加를 나타내었는데 (Table 2), 이는 李等⁴⁹⁾의 實驗 結果와 一致되는 바가 있다.

B cell 變化에서는 細胞數에 있어 加味地黃湯, 加味君子地黃湯 投與群만이 對照群에 비하여 큰 差異를 나타냈고, positive cell 比率은 實驗群과 對照群 사이에 별 차이가 없었다 (Table 2).

T helper cell 變化에서는 T cell 變化와 同一하게 細胞數에 있어 모든 實驗群이 對照群에 비하여 增加하였고, 특히 加味地黃湯, 加味君子地黃湯 投與群에서 顯著하게 增加하였으며, positive cell 比率은 對照群에 비하여 모든 實驗群에서 增加하였으나 有意성은 나타나지 않았다 (Table 2).

Macrophage 變化는 細胞數에 있어 加味地黃湯, 加味君子地黃湯 投與群만이 對照群에 비하여 顯著하게 增加하였고, positive cell 比率은 모든 實驗群에서 增加하였으나 對照群과 별 차이가 없었다 (Table 2).

結果적으로 免疫細胞數는 對照群에 비하여 모든 實驗群에서 顯著하게 增加하였으며, 加味君子地黃湯은 加味四君子湯의 T cell, T helper cell 活性 增加作用, 加味地黃湯의 B cell, macrophage 活性 增加作用으로 인해 上記한 免疫細胞 모두에서 效果的인 活性增加 作用을 나타내었다. 이러한 結果만으로 本 試料가 複雜한 生體 免疫反應에 어떤 機轉으로 免疫反應을 改善시켰는지는 說明할 수는 없지만 放射線 照射로 인한 림프구의 減少 및 機能을 向上시킴으로써 特異的 免疫反應에 作用했음을 알 수 있으며, 向後 이에 대한 機轉을 밝히는 研究가 더욱 進行되어야 할 것으로 여겨진다.

血液 檢査에서는 Rotman 등⁵⁷⁾의 報告처럼 放射線 投與로 인한 造血機能 抑制作用으로 對照群에서는 白血球數와 血小板數가 크게 減少하였으나 加味地黃湯, 加味君子地黃湯 投與群은 異

常적으로 減少된 白血球과 血小板에 대하여 有意性있게 增加시켰고(Table 3,4). 赤血球과 헤모글로빈은 모두 對照群에 比하여 增加하였으나, 有意성은 나타나지 않았다(Table 5,6).

以上の 結果만으로 斷定지을 수 없지만, 特히 加味君子地黃湯 投與群은 他 試料에 비해 放射線 保護作用이 있음을 알 수 있다.

放射線에 가장 敏感한 組織中의 하나로 알려진 jejunum의 組織學的 變化에서는, 放射線 照射 程度를 決定하기 위하여 照射 10日 後 먼저 豫備 實驗을 實施하여 一般 光學顯微鏡으로 관찰하였는데 20, 40, 60cGy 照射 實驗群은 모두 正常群에 比하여 jejunum villi의 脫落이 나타났고, 특히 40, 60cGy에서는 fig. 2에서 보는 바와 같이 villi의 脫落과 함께 jejunum villi의 fusion이 이루어지면서 異狀의인 形態가 나타나고 數가 크게 減少하였다.

이에 40cGy를 實驗 放射線量으로 정한 후 實驗을 實施한 바, fig. 3에서 나타난 바와 같이 모든 實驗群에서 對照群에 比하여 脫落이 相對적으로 적게 나타나고, fusion되어 나타나는 villi 數가 적었다. 또한 對照群에서 上皮細胞의 核 윤곽이 뚜렷하지 못하고, 核消失이 일어난 반면 모든 實驗群은 이에 비해 뚜렷한 核 윤곽을 觀察할 수 있었으며, 一般光學顯微鏡에서는 實驗群 사이에 큰 差異를 發見할 수 없었다.

透過電子顯微鏡에 의한 jejunum의 形態學的 變化 觀察에서는 對照群에서 正常群에 比하여 核(N)의 凝縮과 더불어, mitochondria, ESR, golgi 및 細胞間質 등이 크게 損傷되어 나타났으며, gap junction 등이 不規則하게 나타나 全體적으로 細胞 內部 構造가 크게 損傷되었다. 또한 micro villi는 숫적으로 減少되면서 間隔이 넓어졌으며, 盃狀細胞등의 損傷이 觀察되었다(fig. 4). 이에 비해 加味地黃湯 處理群은 mitochondria, ESR, golgi 및 細胞間質 등의 細胞 構造物등이 對照群에 比하여 損傷 程度가 적었으며, 盃狀細胞등의 損傷이 觀察되지는 않았으나, 核膜의 消失 및 micro villi의 숫자는 對照群과 큰 차이가 없었다(fig. 4). 加味四君子湯 處

理群은 對照群에 比하여 뚜렷한 核膜이 觀察되었고, mitochondria, ESR, golgi 및 細胞間質등이 뚜렷하게 輪廓을 維持하였으며, micro villi 形態 및 數도 對照群에 比하여 效果的으로 나타났다(fig. 4). 加味君子地黃湯 處理群은 뚜렷한 gap junction, 核 形態를 維持하였으며, micro villi 形態 및 數 역시 正常群과 큰 差異를 보이지 않았다. 이에 비해 細胞 內部 構造物 및 間質은 對照群에 比하여 損傷程度가 적었으나 加味四君子湯의 投與群에 比하여서는 效果的이지 못하였다(fig. 4).

注射電子顯微鏡의 villi 觀察에서는 正常群은 規則적이고 緻密하게 配列되어 나타났고, 對照群과 모든 實驗群은 外觀上으로 顯著하게 異狀 肥大되어 나타났으나, 加味四君子湯, 加味君子地黃湯, 加味地黃湯 投與群 順으로 正常群에 近接하였다(fig. 5). 이는 一般光學 顯微鏡 組織 寫眞에서 나타난 것과 같은 結果를 나타냄으로써, 顯著하게 異狀 肥大된 jejunum villi는 이들의 fusion과 相互 關聯이 있는 것으로 思料된다.

小腸의 組織變化에서 加味四君子湯의 投與群이 加味地黃湯의 投與群보다 效果的으로 나타난 것은 小腸이 주로 消化와 吸收 作用에 關여하는 臟器인 까닭에 脾胃 系統의 藥으로 評價되는 四君子湯이 效果的으로 나타난 것으로 보이나, 이는 放射線 照射 後 10일 後의 短期的인 結果로 細胞가 再生되는 期間이 지나면 어떤 結果가 導出될지는 向後 持續的인 研究가 이루어져야 할 것으로 보인다.

V. 結 論

加味四君子湯, 加味地黃湯 및 加味君子地黃湯의 放射線 副作用 減少 效果를 實驗的으로 研究하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 放射線 照射後 脾臟의 免疫細胞 變化는 放射線으로 인해 顯著히 減少된 對照群에 比하여, 加味四君子湯 投與群은 T cell, T helper cell이, 加味地黃湯 投與群은 B cell, macrophage가 각각

有意性있게 增加되었다.

2. 放射線 照射後 血液 變化는 加味地黃湯, 加味君子地黃湯 投與群에서 異常的으로 減少된 白血球와 血小板에 대하여 有意性있게 增加시켰다.

3. 光學顯微鏡에 의한 jejunum의 組織學的 變化에서는 모든 實驗群에서 對照群에 비하여 villi의 脫落과 fusion이 적게 나타났다.

4. SEM, TEM에 의한 jejunum의 形態學的 變化에서는 對照群에 비하여 加味四君子湯, 加味君子地黃湯, 加味地黃湯 順으로 細胞內部構造物 損傷을 抑制하였다.

以上的 結果를 보아 加味四君子湯, 加味地黃湯 및 加味君子地黃湯은 放射線 副作用 減少에 活用 可能할 것으로 思料되며, 特히 加味君子地黃湯이 效果的인 것으로 나타나, 向後 放射線 治療와 併用 治療時 扶正祛邪法을 應用하여야 함을 示唆해주고 있다.

參 考 文 獻

1. 대한병리학회(대구경북지구) : 간추린 병리학, 정문각, pp.114-116, 1998.
2. 송계용 외 : 핵심병리학, 고려의학, pp.147-151, 1998.
3. 통계청 : Annual report on the cause of death statistics(Based on vital registration), Seoul, yoo hansa, 1997.
4. 서울대학교의과대학 : 腫瘍學, 서울, 서울大學校出版部, p.137, pp.1-3, 214-215, 225-234, 1989.
5. 전국의과대학교수 : 오늘의 진단 및 치료, 서울, 한우리, pp.85-95, 1999.
6. 金東熙 外 : 抗癌劑와 放射線療法의 副作用에 對한 韓方藥物療法, 大田大學校 韓醫學研究所 論文集 3卷, pp.34-39, 1993.
7. Blomgren H., Berg R., Wasserman J., Glas U. : Effect of radiotherapy on blood lymphocyte population in mammary carcinoma. Int J Radiant Oncol Biol Phys 1 : 177, 1976.

8. 趙克勝 外 : 黃芪多糖質이 人體周圍穴 單核細胞의 腫瘍壞死因子 產生을 增強시키는 데 對한 研究, 한글판 中西醫結合雜誌, No.5, pp.1-4, 1993.

9. 高광식 外 : 膈下逐瘀湯과 膈下逐瘀湯合四君子湯의 抗癌 및 免疫調節作用에 關한 研究, 東醫病理學會誌 9, pp.1-20, 1994

10. 尹太汝 : 消積四君子湯, 瓦松, 鬼箭羽가 MNNG를 投與한 환 쥐의 抗癌作用에 對한 研究, 東國大學校論文集, pp.311-322, 1986.

11. 李鳳雨 : 防毒湯의 抗腫瘍效果와 免疫反應에 關한 實驗的 研究, 大韓韓醫學會誌, 15(1), pp.245-263, 1994.

12. 康塚林 : 數種 韓藥劑의 抗癌活性 研究, 大田大學校 韓醫學研究所 論文集, 3(2), pp.315-321, 1995.

13. 金賢洙 外 : 葦莖湯, 加味葦莖湯의 B16-F0에 對한 抗腫瘍效果와 組織變化, 大韓韓醫師協會誌, 16(2), pp.365-387, 1995.

14. 朴惠峻 外 : 八物湯이 抗癌 및 免疫反應에 미치는 實驗的 效果, 大韓韓醫學會誌 第19卷 第1號, pp.327-338, 1998.

15. 張中植 : 參茸湯이 S-180에 對한 抗腫瘤 效果와 cyclophosphamide에 의한 副作用減少에 미치는 影響, 大田大學校 碩士學位論文, 1992.

16. 金秀眞 : 補中益氣湯 및 少陰人補中益氣湯이 S-180에 對한 抗腫瘍 效果와 cyclophosphamide에 의한 副作用에 미치는 影響, 大田大學校 碩士學位論文, 1993.

17. 李宇彬 外 : 補中益氣湯對 cyclophosphamide 抗癌活性和毒性的影響, 中藥雜誌 3卷, p.50, 1989.

18. 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), pp.52-54, 1982.

19. Idestrom K., Petrini B., Blomgren H., Wasserman J., Wallgren A., Baral E. : Changes of the peripheral lymphocyte population following radiation therapy to extended and limited fields. Int J Radiant Oncol Biol Phys 5 : 1761, 1979.

20. 金井泉 外 : 臨床檢査法提要, 서울, 高文社,

p.242, 249, 1984.

21. 李珉載 : 最新臨床核醫學, 瑞光醫學書林, pp.578-580, 1992.

22. 郎偉君 : 抗癌中藥一千方, 北京, 中國醫藥技術出版社, pp.5-17, 1994.

23. 余桂清 : 歷代中醫腫瘤案論選粹, 北京, 北京出版社, pp.1-2, 1988.

24. 陳紹東 : 治癌芻議, 上海中醫藥雜誌, 第4期, pp.12-13, 1989.

25. 錢乙 : 小兒藥證直訣(卷下方), 江蘇科學技術出版社, pp.47-48, 1981.

26. 黃度淵 : 方藥合編, 南山堂, p.166, 1988.

27. 陳師文 : 太平惠民和劑局方, 上海, 上海校經山房成記, pp.26-63, 1987.

28. 梁興才 : 健脾補氣常用藥防治癌症研究綜述, 中醫藥信息 3, pp.17-19, 1988.

29. 林宗光 : 扶正培本法治療晚期原發性肝癌31例, 上海中醫藥雜誌 5, p.7, 1984.

30. 王冠庭 外 : 扶正抗癌方為主結合化療對158例術後晚期胃癌的治療及實驗研究, 中西醫結合雜誌, vol.10, No.12, pp.712~716, 1990.

31. 上海中醫學院 : 中草藥學, 香港, 商務印書館, pp.127-130, 140-142, 186 -187, 190-191, 195-197, 226-230, 376-382, 393-394, 408-410, 421-423, 511-515, 517-523, 525-527, 529-530, 538-540, 545-546, 555-557, 561-562, 564-566, 581-584, 589-590, 1983.

32. 李秋貴 外 : 中醫藥配合放療證治規律的探討, 中醫雜誌, vol. 28, No. 5, pp.28~30, 1987.

33. Hill R. P. : The basic science of oncology, (eds) Tannock IF and Hill EP., New York, Pergamon Press, pp.259-301, 1992.

34. Lichtman M. : The ultrastructure of the hemopoietic environment of the bone marrow. A review. Exp. Hematol. 9, pp.391-410, 1981.

35. Neta R., Vogel S.N., Oppenheim J.J., Douches S.D. : Cytokines in radioprotection; comparison of the radioprotective effects of IL-1 to IL-2, GM-CSF and IFN- γ . Lymphokine Res. 5:S105, suppl1, 1986.

36. 邱琴珠 : 治療癌症放療後血白細胞下降的體會, 浙江中醫雜誌, No.1, p. 36, 1991.

37. 劉叙儀 外 : 六味地黃湯 或 金匱腎氣丸輔助治療小細胞肺癌的療效觀察—附, 六味地黃湯及金匱神技湯對小鼠免疫功能的影響, 中西醫結合雜誌, vol.10, No.12, pp.720~722, 1990.

38. 許繼平 外 : 六味地黃口服液抗腫瘤化療藥物毒副作用的研究, 中國中西醫結合雜誌, vol.12, No.12, pp.734~737, 1992.

39. 張代釗 : 中醫藥防治放化療副反應的新進展, 中西醫結合防治腫瘤, 抗癌中草藥學術會議資料匯編, pp.14-20, 1987.

40. 吳敬亮 : 參射湯治療鼻咽癌放療中不良反應的臨床觀察, 新中醫, No.2, pp.40~41, 1991.

41. 凌昌全 外 : 四生湯抗放療後毒反應的臨床和實驗研究, 中醫雜誌, vol.34, No.12, pp.733~735, 1993.

42. 吳廣寧 外 : 扶正增效合劑對食管癌放療增敏的臨床和實驗研究, 中華腫瘤雜誌, vol.15, No.1, p.79, 1993.

43. 鄭斐璇 外 : 放射加中藥治療鼻咽癌生存五年以上200例療效分析, 新中醫, vol.22, No.9, pp.35~37, 1990.

44. 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, 第1回 東洋醫學 國際심포지움論文集, pp.110-239, 1995.

45. Hosokawa Y. : Radioprotective effects of Chinese medicinal prescriptions in mice. J. Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-Yaku, 3, pp.164-169, 1986.

46. Hsu H. Y., Hau D. M., Lin C. C. : Effects of Jen-Sheng-Yang-Yung-Tang on cellular immunocompetence of γ -irradiated Mice. American J. Chinese medicine, 11(3-4), pp.269-277, 1993.

47. Hsu H.Y., Hau D.M., Lin C.C. : Effects of Kuei-Pi-Tang on cellular Immunocompetence of γ -irradiated Mice. American J. Chinese medicine, 11(2), pp.151-158, 1993.

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 大學院 韓醫學博士學位論文, 1997.

49. 李綾基 : 數種 韓藥劑가 생쥐의 骨髓 및 脾臟細胞의 造血促進과 放射線 防禦에 미치는 影響, 慶熙大學校論文集, Vol.19, No.2, pp.157 -173.

50. 성호경 외 : 생리학 제5판, 의학문화사, pp.94-106, 1991.

51. Yarilin A. A. : Action of ionizing radiation on lymphocytes(inhibition and activation effects). Immunology, 5, pp.5-11, 1988.

52. Kalechman Y., Albeck M., Oron M., Sobelman D., Gurwith M., Seghal S. N., Sedni B. : Radioprotective Effects of The Immunomodulator A101. J. Immunol. 145, pp.1512-1527, 1990.

53. Schulof R. S., Chorba T. L., Cleary P. A., Palaszynski S. R., Alabaster O., Goldstein A., L. : T-cell abnormalities after mediastinal irradiation for lung cancer. Cancer 55 : 974, 1985.

54. Fajardo L.F. : Morphology of radiation effects on normal tissues. Principles and practice of radiation oncology. 2nd Ed. Philadelphia, Lippincott, pp.114-123, 1990.

55. Makinodan T., James S. J. : T cell potentiation by low dose ionizing radiation; possible mechanism. Health Physics, 59, pp.29-34, 1990.

56. Kalechman Y., Albeck M., Oron M., Sobelman D., Gurwith M., Seghal S.N., Sedni B. : Radioprotective Effects of The Immunomodulator A101. J. Immunol. 145, pp.1512-1527, 1990.

57. Rotman M, Ansley H, Rogow L, Stowe S : Monocytosis: A new observation during radiotherapy. Int J Radiant Oncol Biol Phys 2: 117, 1977.