大韓韓方腫瘍學會誌
J. of Kor. Oriental Oncology
Vol.6, No.1, 2000

행인 제제의 독성 및 항암효과와 자연살해세포 활성에 미치는 효과

심범상* · 최승훈* · 박재경**

Study on toxicity, anti-cancer and NK cell activity of Laetril oil.

Shim Bum-Sang, Park Jai-Kyung, Choi Seung-hoon

** Department of Oriental Pathology, College of Oriental Medisine, Kyung Hee University,*
1: Immunology Research laboratory, Research Institute of East-West Medicine,
Kyung Hee University Medical Center
*** Department of Molecular Genetics, Institute of Asan Life Science*

In this experiment, we examined the the effect of Laetrile Oil to the immune system and tried to disclose the anti-cancer mechanism of this. The result is listed as below.

1. After per-os, sub-cutaneous and into the peritoneal injection of Laetrile Oil to the SPF mice, the LD50 is above 5000mg/kg at every group.
2. Mean survival days of mice treated with laetril oil, after S-180 cells transplantation into the peritoneal cavity decreases 1.5 days(-6.8%) compared with the Mean survival days of the control group(22days.)
3. Effects of laetril oil on natural killer cell activity at Effector/Target Cell Ratio with 100:1, 50:1, 10:1 into methotrexate-pretreated mice is like this.; Compared with 29.22±12.7% Cytotoxicity of the control group, sample group's Cytotoxicity had 38.83±12.5% of meaningful acrease. At 100:1 Effector/Target Cell Ratio. At 50:1 Effector/Target Cell Ratio, control group has 20.02±9.6% Cytotoxicity and sample group had 31.53±13.4% Cytotoxicity. At 25:1 Effector/Target Cell Ratio, control group has 13.60±6.6% Cytotoxicity and sample group had 20.81±9.8% Cytotoxicity.

* 慶熙大學校 韓醫科大學 病理學教室
** 慶熙醫療院 東西醫學研究所 免役學研究室

According to the above results, the Laetrile Oil represents nontotoxic to a SPF mice, non-effective to transplantable Sarcoma 180 tumors, and activaion in NK cell activity.

Key wards : cancer, carcinous pain, external treatment

Ⅰ. 緖　論

癌은 현재 인류의 건강을 위협하는 주요한 질병의 하나로, 전염성 질환이 기본적으로 해결된 국가에서는 심뇌혈관질환과 더불어 주요 사망원인이 되고있다. 암의 발생원인과 기전은 아직까지 명백히 밝혀져 있지 않고 또 그 생물학적 성상이 복잡하기 때문에 적절한 정의를 내리기는 어렵지만, 일반적으로 腫瘍이란 조직의 자율적인 過剩性 成長이며, 개체에 대하여 의의가 없거나 이롭지 않을 뿐더러 정상조직에 대하여 파괴적인 것을 말한다.[1] 특히 惡性 腫瘍에 해당하는 癌은 주위 조직을 浸潤하고 轉移를 일으키므로써 결국 개체를 사망에 이르게 한다.

癌에 대한 치료는 20세기 중반부터 化學療法, 放射線療法 등이 개발되어 治愈率의 점진적인 향상을 가져왔다. 최근 들어서는 腫瘍疫學, 腫瘍免疫學, 바이러스腫瘍學, 細胞生物學, 分子生物學 등의 발달에 힘입어 癌에 대한 이해 및 치료에 괄목할 만한 발전을 이루었다.[2] 이와 더불어 최근 中國과 우리나라에서는 韓藥 등을 병용하는 東西醫學的 治療가 시도됨으로써 癌의 정복을 위한 綜合療法은 이제 새로운 국면에 접어들고 있다.[3]

癌에 대한 한의학적 치료는 扶正祛邪의 治療원칙에 입각하여, 扶正은 健脾益氣法을 위주로, 祛邪를 위해서는 淸熱解毒法, 軟堅散結法, 活血祛瘀法, 化痰祛濕法과 함께 消腫止痛藥을 활용하고 있다.[4]

최근 韓藥의 抗癌效果가 다양하게 연구되는 가운데, 임상적으로는 中西醫 結合에 의한 腫瘍 治療를 통해 腫瘍 환자의 생존율 상승, 방사선 및 화학료법의 부작용 감소, 종양의 외과 치료효과 향상, 종양 발생에 대한 예방 효과 등의 성과를 거두고 있으며,[5, 6] 扶正培本劑 등을 이용한 동물 실험을 통해 면역기능 향상, 골수의 조혈 기능 개선, 내분비 및 체액에 대한 조절, 세포내의 cAMP, cGMP의 비례 조절, 인체내의 해로운 自由基에 대한 길항 및 제거 등의 효과가 검증되고 있다.[7]

杏仁은 폐암, 장암, 식도암 등에 치료효과를 가지고 있으나,[8] 국내에서 항암제로 사용되고 있지는 않았다. 杏仁의 유효성분인 amygdalin은 장내 소화를 거쳐 cyanogenic glycoside로 변화한다. 이 때문에 1920년대에 Dr. Ernst T. Krebs, Sr.는 amygdalin의 항암작용을 주장하였고, 이후 여러 차례의 동물실험과 약리학적 연구를 통하여 amygdalin의 항암효과가 평가되었는데, amygdalin이 암의 크기를 줄이거나 환자의 생존기간을 연장시키지 못하였으며, 오히려 독성에 의한 부작용을 주의해야 한다는 결론들이 대체적이다.[9] 그러나 최근까지도 amygdalin을 prodrug로 사용하여 방광암을 치료하려는 연구가 계속되고 있다.[10]

본 연구는 杏仁의 항암약으로서의 가능성을 구명하고자 항암 및 면역조절효과와 독성을 평가하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 研究方法

가. 검액조제

시험 물질인 Laetrile oil은 살구씨에서 추출한 노란색의 액체시료로서, 오당한방병원으로부터 받아 냉장고에 보관하였으며, corn oil(SIGMA Co., USA)로 적정농도로 만들어 실험에 사용하였다.

나. 실험동물

SPF (Specific Pathogen Free) 6~7주령 ICR계 마우스 (♀)를 대한실험동물센터로부터 구입하여 동물 chamber에서 온도 24±2℃, 습도 55±5%, 형광등 명암 12h cycle, 조도 300~600 Lux의 사육환경 하에서 polycarbonate (70W×240L×120H mm) cage에 넣어 사육하였다. 사료는 삼양사 ㈜의 실험동물사료를 구입, 공급하였으며, 상수는 자유로이 공급하였다. 분양받은 후 1주일간의 순화 사육기간을 거쳐 실험에 사용하였다.

다. 군 분리 및 식별

순화기간을 거친 모든 동물의 체중을 측정, 소정의 범위에 드는 동물을 무작위로 선택하여 배분하였고, 각 실험군의 식별은 cage 별 tag 표시법을 이용하였다.

라. 급성 독성 시험[11, 12]

Dietrich Lorke의 Acute toxicity method 를 이용 각 군에 3마리씩을 배정하고 corn oil에 용해시킨 시험물질을 50 ml/kg으로 조제하였다. 1차 예비시험으로는 10, 100, 1000 mg/kg의 용량에 대해 각각 3마리의 시험동물에 주사 후 14일간 관찰한 결과를 바탕으로 추가 예비 시험 및 본 시험용량 결정에 적용하였다. 시료의 투여경로는 경구투여(po), 피하주사(sc) 및 복강내 투여(ip) 방법에 의하여 투여하였다. 본 실험은 예비실험에서 LD_0 와 LD_{100} 사이를 구하지 못하여 급성 독성 실험에 규정된 단계에 의해 5000 mg/kg을 용량으로 설정하고 한 군을 10마리로 하여 시험 물질을 주사한 후 14일 동안의 치사율을 관찰하여 Litchfield 와 Wilcoxon의 방법에 따른 PHARM/PCS software로 LD_{50} 을 결정하였다.

마. 생존일수의 측정[13]

미국 National Cancer Institute (NCI)의 실험방법에 준하여 생쥐를 대조군, 행인 약침제제, 행인 추출물 투여군, positive control 군으로 각각 10마리씩 나누고, Sarcoma 180 cell 용액을 한 마리당 0.1 *ml* (2.0×10^6cells/mouse)씩 피하 주사하여 고형종양을 유발한 후 2시간 후에 검액을 1일 1회 연속으로 피하주사하면서 수명을 관찰하고 생존증가율(increase of life span : ILS%)을 구한다. 대조군에는 같은 양의 생리식염수를 경구투여한다.

$$\text{ILS (\%)} = \frac{T - C}{C} \times 100$$

T : Mean survival days of the sample group

C : Mean survival days of the control group

바. 자연살해세포의 활성도 측정

(1) 채혈 및 혈청의 분리

생쥐를 ether로 가볍게 마취하여 해부판에 고정하고 1회용 주사기로 심장에서 약 1 *ml* 채혈

한 다음 5 ㎖용 plastic tube에 옮긴 후 1시간동안 실온에서 방치하고 작은 유리봉으로 응고된 혈액을 수 회 휘저은 후 원심분리기로 2,000 rpm에서 30분간 원심분리시켜 상층의 혈청을 다른 tube에 취한다.

(2) 비장세포부유액의 준비

채혈이 끝난 생쥐를 경추탈골로 치사시킨 후 복부를 alcohol로 완전히 도포하여 무균적으로 비장을 적출한 다음 비장 주위의 조직들을 조심스럽게 제거하고나서 차가운 RPMI-1640으로 세척한다. 준비된 비장을 cell dissociation sieve-tissue grinder kit (Sigma U.S.A.)로 잘게 으깬 뒤 조직파편을 제거한 후 RPMI-1640으로 2회 세척한다.

그 후 멸균된 증류수로서 hypotonic shock를 일으켜 적혈구를 파괴한 후 10배의 Hank's balanced salt solution (HBSS : Gibco, U.S.A.)으로 2회 세척하고 다시 RPMI-1640으로 1회 세척한 후, 10% 우태아혈청(fetal bovine serum : FBS)이 첨가된 RPMI-1640배지에 비장임파구를 재부유시킨다.

(3) 작동세포 및 표적세포의 준비

위의 실험방법에 의해 준비한 비장세포를 작동세포로 사용하고, 자연살해세포의 살해능측정시의 표적세포는 한국세포주은행에서 분양받은 생쥐 유래·YAC-1 임파종 세포(TIB-160)를 사용한다. 분양받은 후 본 실험실에서 10% FBS가 첨가된 RPMI 1640 배양액으로 계대 배양하면서 측정한다.

(4) 세포독성의 측정

(가) 기본방법

세포독성실험은 Promega의 Cytotox 96TM Non-radioactive Cytotoxicity Assay KIT를 이용한다.

(나) 대조 well의 준비

5 종류의 대조 well을 두었는데, 이는 오차를 보정하기 위한 것이다. 대조 well 1은 표적세포의 LDH 자연방출량을 나타내는 것으로 최적수의 표적세포 100 ㎕와 배지 100 ㎕로 구성하였고, 대조 well 2는 표적세포의 LDH 최대방출량을 나타내는 것으로 최적수의 표적세포 100 ㎕와 배지 100 ㎕로 구성하였으며 배양이 끝나기 45분전에 20 ㎕의 lysis solution 을 첨가한다. 대조 well 3은 작동세포의 LDH 자연방출량을 나타낸 것으로 최적수의 작동세포 100 ㎕와 배지 100 ㎕로 구성하였고, 대조 well 4는 용해용액을 첨가하여 발생하는 부피의 변화에 의한 오차를 보정하기 위한 것으로 배지 200 ㎕와 용해용액·(10×) 20 ㎕로 구성한다. 대조 well 5는 배지의 background로서 배지내 혈청이나 phenol red에 기인한 LDH의 활동능을 보정하기 위한 것으로 배지 200 ㎕로 구성한다.

(다) 측정방법

NK 활성도의 세포독성능 측정은 YAC-1세포를 표적세포로 이용하여, 10% FBS가 첨가된 혼합배지에 5×10^4cells/㎖의 농도로 제조하고, 96 well plate (U-bottom)에 100 ㎕/well씩 분주한 후, 작동세포와 표적세포의 비가 100:1, 50:1, 10:1이 되도록, 10% FBS가 첨가된 혼합배지에 각각 5×10^6cells/㎖, 2.5×10^6cells/㎖, 5×10^5cells/㎖의 농도로 조정된 비장세포 100 ㎕를 분주하여 최종 부피가 200 ㎕/well이 되도록 한다.

대조 well은 위의 방법에 의해 준비하였으며, 미세세포배양판을 1,100rpm에서 4분간 원심분리시킨 후, 4시간동안 37℃, 5% CO_2 배양기에서 배양한다. 또한 배양완료 45분전에 대조

well 2에 100 ㎕당 10 ㎕의 용해용액(×10)을 첨가한다. 배양이 끝난 뒤 37℃, 1,100rpm에서 4분간 원심분리하고, 새로운 96 well plate (Flat-bottom plate)에 상층액을 50 ㎕ 옮긴 후 측정 buffer 12 ㎖을 기질 혼합기에 넣어 재조합기질을 만든 후, 각 well에 50 ㎕씩 넣고 상온에서 30분간 배양한다. 이때 알루미늄 호일로 빛을 차단한다. 배양후 50 ㎕의 정지용액(stop solution)을 각 well에 넣은 후 주사기로 거품을 제거하고, 1시간 이내에 490nm에서 흡광도를 측정한다. 측정된 실험값, 표적세포 LDH 자연방출값, 작동세포 LDH 자연방출량에서 배지의 background값을 빼고, 표적세포 LDH 최대방출량에서 부피 보정값을 뺀다. 그 후 다음의 공식에 의하여 세포 독성능을 측정한다.

$$\% \text{ Cytotoxicity} = \frac{(A - B) - C}{D - C} \times 100$$

A : 측정된 실험값 - culture medium background

B : Effect cell spontaneous LDH release - culture medium background

C : Target cell spontaneous LDH release - culture medium background

D : Target cell maximum LDH release - volume correction control

Ⅲ. 研究結果

가. 급성 독성 실험

본실험 결과 복강내 투여(ip)에서 1일째와 2일째 모두 3마리의 치사동물이 발생하여 30%의 치사율을 보였을뿐 그 이외의 투여군에서는 뚜렷한 행동변화 없이 정상 발육하였다 (Table 1). 단지 피하주사(sc) 투여시 염증으로 인해 투여부위의 피부 손상과 탈모 증상이 나타났으며 그 정도는 농도의 증가와 비례하는 것이 육안으로 관찰되었다.

이상의 결과로 미루어 각 투여 경로에 따른 용량 결정 예비실험의 결과로 예상되는 LD_{50} 값을 Table 2. 에 정리 요약하였다.

Table 1. Lethal Rate of Laetrile Oil (5000 mg/kg) in ICR Male Mice

Route	Dose(mg/kg)	Dead/Total mice	Lethal rate (%)
p.o.	5000	0 / 10	0
s.c.	5000	0 / 10	0
i.p.	5000	3 / 10	30

Table 2. Suggested LD50 values of Laetrile oil in ICR male mice

Route	LD50 value (95% confidence limit) (mg/kg)
p.o.	>5000
s.c.	>5000
i.p.	>5000

나. 생존율

S-180 cell을 腹腔內에 移植한 생쥐의 生存期間은 corn oil을 投與한 對照群의 平均生存日數가 22日인데 비하여, sample 投與群의 平均生存日數는 20.5 日로 對照群에 비하여 -6.8% 감소하였다.(Table 3).

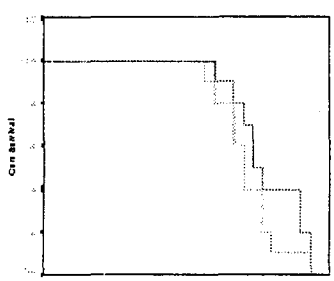

Table 3. Mean survival days of mice treated with laetril oil, after S-180 cells transplantation into the peritoneal cavity

Groups	Number of	Dose	Mean	ILS[a)]
	Animals	(㎎/㎏)	Survival Days	(%)
Control	10	-	22	-
Sample	10	0.05%	20.5	-6.8

a) : ILS (%) (T-C)/C 100
where, T Mean survival days of the sample group.
C Mean survival days of the control group.
Control : Group of corn oil administered.
Sample : Group of laetril oil administered.

다. NK cell activity

自然殺害細胞의 活性度를 비교하기 위하여 作動細胞와 標的細胞의 比가 각각 100:1, 50:1, 10:1이 되도록 調整하여 實驗한 후 % Cytotoxicity를 測定하였던 바, 作動細胞와 標的細胞의 비가 100:1의 경우 對照群에서는 29.22±12.7%인데 비하여 sample 投與群은 38.83±12.5%로 有意性있는 增加를 보였고, 50:1의 경우 對照群 20.02±9.6%, sample 投與群 31.53±13.4%로 增加하는 傾向을 보였으며, 25:1의 경우 對照群 13.60±6.6%, sample 投與群 投與群 각각 20.81±9.8%로 增加하는 傾向을 보였다 (Table 4).

Ⅳ. 考 察

종양에 의한 사망률은 꾸준히 증가하고 있는 반면 기존의 항암제는 많은 임상적 부작용 때문에 최근에는 천연물 유래 신약개발이 부각되고 있다. 한약은 안전성 측면에서 임상적 검증을 거친 것이므로 연구개발시 장점으로 작용하여 많은 연구가 이루어지고 있다. 현재까지의 연구결과는 한약이 항암제로서 뛰어난 효능을 발휘하는 경우는 거의 없으나, 수술, 방사선, 화학요법과의 병용치료시에 치료효과를 상승시키고 생명연장율을 재고시키며 생활의 질을 높인다는 것으로 요약된다.

최근에는 분자생물학적, 세포생물학적 실험기법에 의한 한약의 항암 및 면역조절 효과에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있으며, 연구범위 역시 암전이 억제, 신생혈관억제, 세포분화유도, 방사선 방어효과 등 특정화되어 가고

Table 4. Effects of laetril oil on natural killer cell activity at Effector/Target Cell Ratio with 100:1, 50:1, 10:1 in methotrexate-pretreated mice

Effector/target cell ratio	Control group		Sample group	
	Cytotoxicity	Lytic unit	Cytotoxicity	Lytic unit
100:1	29.22±12.7		38.83±12.5	
50:1	20.02±9.6	11.36±5.8	31.53±13.4	17.96±8.3
25:1	13.60±6.6		20.81±9.8	

a) : Mean±standard deviation
Student's t-test was used as statistical method.
* : Statistically significant as compared with control group($p<0.05$).
** : Statistically significant as compared with control group($p<0.01$).
Control : Group of corn oil administered.
Sample : Group of laetril oil administered.

있다.

따라서 한약의 항암연구는 강한 역가의 항암제 개발과 약리성분의 규명 및 각종 종양 질환의 병리기전에 바탕한 치료효과의 평가 등이 계속될 것이며, 분자생물학과 세포생물학적 기법의 도입에 따른 현대적 연구방법 등에 의해 한의학과 현대서양의학과의 접목을 위한 data가 계속 축적될 것으로 전망된다.

장미과식물인 살구(Prunus armeniaca L.)의 성숙한 종자인 杏仁(Armeniacae Semen)은 化痰止咳平喘, 定喘利咽, 潤燥滑腸, 利濕解毒시키는 약으로서, 주요성분은 Amygdalin, Emulsion, Fatty oil 등이다. 性味는 微溫, 苦, 有小毒하며, 肺, 大腸로 歸經하며, 咳嗽氣喘, 胸滿痰多, 實證咳嗽, 腸燥便秘, 血虛, 津枯便秘風寒咳嗽, 痰喘咳嗽, 腸燥便秘를 치료한다. 항암작용으로 폐암, 장암, 식도암 등을 치료한다.

그 성분은 amygdalin 약 3%, 함유율 30-50%의 효소 emulsion이 공존하며, amygdalin은 beta-glucosidase와 장내 효소에 의해 mandelonitril과 glucose로 분해되고 이어 HCN과 benzaldehyde를 생성하며 무기산에 의해서는 직접 가수분해된다.[16]

이점에 주목하여 1920년대에 Dr. Ernst T. Krebs, Sr.는 amygdalin의 항암작용을 주장하였고, 많은 암환자들이 항암제로서 laetril을 사용하여 왔다. 그러나 그 효과에 대한 의문이 계속되어 왔는데 여러 차례의 동물실험과 약리학적 연구를 통하여 amygdalin의 항암효과가 평가된 결과 amygdalin이 폐암의 전이를 억제한다는 보고와, 암 치료효과가 없다는 결과가 서로 착종되거나 암의 크기를 줄이거나 환자의 생존기간을 연장시키지 못하였으며, 오히려 독성에 의한 부작용을 주의해야 한다는 결론들이 대체적이다.

이러한 상반된 결과들은 항암효과에만 그친 것이 아니라 용량, 항염증 작용등에 이르기까지 매우 다양한 분야에 걸쳐 있다.

amygdalin은 체내에서 beta-glucosidase에 의해 HCN으로 변하는데, 일반적으로 암조직의 beta-glucosidase 함량은 간이나 소장에 비해 적으며, 오히려 cyanide를 그 보다 독성이 약한 thiocyanate로 변화시키는 rhodanese의 함량이 간과 신장 내 함량과 비슷하므로 amygdalin을 복용해도 선택적으로 암을 공격하는 것은 어려운 일로 보인다.[17] 이러한 점 때문에 최근에는 amygdalin을 prodrug로 beta-glucosidase와 함께 사용하여 방광암을 치료하려는 연구가 계속되고 있다. [Syrigos, 1998 #1]

본 연구에서는 행인 약침 제제의 항암효과를 평가하고 그 작용기전에 대한 초보적 해석을 하였는데 그 결과는 다음과 같다.

급성 독성 실험 결과, 복강내 투여(ip)에서 1일째와 2일째 모두 3마리의 치사동물이 발생하여 30%의 치사율을 보였을뿐 경구 투여와 피하 주사 투여의 경우에는 치사동물이 발생하지 않았다. 이러한 결과로 미루어 예상되는 LD_{50} 값은 복강내 투여, 피하주사 투여, 경구 투여에서 공히 5000mg/kg이상이었다.

생존율에 대한 실험으로 S-180 cell을 복강내에 이식한 생쥐의 생존기간은 corn oil을 투여한 대조군의 평균생존일수가 22日인데 비하여, sample 투여군의 평균생존일수는 20.5 日로 對照群에 비하여 -6.8% 감소하였다.

C57BL/6 mice에 B16 melanoma를 이식한 경우와 AKR mice에 BW5147 lymphatic leukemia를 이식하고 amygdalin을 비경구로 50-5000 mg/kg 투여한 경우 항암효과가 없었다는 보고와[18] L1210 lymphoid leukemia, P388 lymphocytic leukemia, B16 melanoma, and Walker 256 carcinosarcoma를 이식한 쥐에 amygdalin과 beta-glucosidase를 함께 투여한 경우 항암작용은 관

찰되지 않으면서 독성은 amygdalin 단독 투여한 경우보다 100 mg/kg. 더 강하게 나타난다는 보고[19]와 유사한 결과를 나타내었다.

자연살해세포의 활성도는 작동세포와 표적세포의 비가 100:1의 경우 대조군에서는 29.22±12.7%인데 비하여 sample 투여군은 38.83±12.5%로 유의성있는 증가를 보였고, 50:1의 경우 대조군 20.02±9.6%, sample 투여군 31.53±13.4%로 증가하는 경향을 보였으며, 25:1의 경우 대조군 13.60±6.6%, sample 투여군 투여군 각각 20.81±9.8%로 증가하는 경향을 보였다.

NK cell은 MHC class I, Ⅱ와 상관없이 비특이적 자극이나 IL-12, IL-2, IL-15, IL-1, TNF 등 cytokine의 자극을 받으면 활성화되어 interferon-γ를 방출하며 virus infection이나 암전이의 방어 작용을 하게 된다.[20]

정은 행인이 asthma model에서 IL-4, IL-5, IL-6 등의 전사를 억제하므로써 B 세포에서의 IgE의 합성을 저해하고, 호산구를 활성화시키는 cytokine인 IL-5의 전사를 억제하여 지연형 천식반응에 주된 역할을 하는 호산구의 활성을 저해하여 염증성 침윤 및 폐조직의 섬유화, 비가역적인 손상등을 감소시키며 비만세포에 작용하는 IL-6를 억제하므로써 염증매개물질의 분비를 저해하므로서 기도점막의 증식선과 이상분비물 증가를 감소시켜 천식의 발생기전을 효과적으로 차단한다고 하였다.[21]

Th-2에 의해 활성화 되는 IL-4, IL-5, IL-6 는 Th-2에 의해 활성화 되는 cytokine 들이다. IL-12는 T helper type I response (Th-1)에 따라 활성화되고 Th-2와는 길항적으로 작용한다.[22] 따라서 정의 실험 결과는 행인의 투여에 의해 Th-2에 의한 cytokine 들의 생성이 억제되므로써 IL-12의 생성은 증가했을 가능성을 시사한다. 이러한 결과는 본 실험결과에서 NK cell activity가 증가한 것과 유관함을 의미하며, 행인의 투여에 의해 생존율에 변화는 없으나, NK cell activity에 의한 폐장 전이 억제 가능성을 짐작할 수 있다.

행인의 용량에 따른 독성과 항암작용효과에 대해서는 많은 실험결과들이 보다 정밀한 실험을 요구함을 알수 있게 한다. 또한 NK cell activity와 관련한 폐장전이 억제 효과에 대해서는 향후 보다 나은 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

Ⅴ. 結　論

행인제제의 독성과 항암효과 자연살해세포의 활성을 평가한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 급성 독성 실험 결과, 예상되는 LD_{50} 값은 복강내 투여, 피하주사 투여, 경구 투여에서 공히 5000 mg/kg이상 이었다.
2. 생존율에 대한 실험으로 S-180 cell을 복강내에 이식한 생쥐의 생존기간은 corn oil을 투여한 대조군의 평균생존일수가 22日인데 비하여, sample 투여군의 평균생존일수는 20.5 日로 대조군에 비하여 -6.8% 감소하였다.
3. 자연살해세포의 활성도는 작동세포와 표적세포의 비가 100:1의 경우 대조군에서는 29.22±12.7%인데 비하여 sample 투여군은 38.83±12.5%로 유의성있는 증가를 보였고, 50:1의 경우 대조군 20.02±9.6%, sample 투여군 31.53±13.4%로 증가하는 경향을 보였으며, 25:1의 경우 대조군 13.60±6.6%, sample 투여군 투여군 각각 20.81±9.8%로 증가하는 경향을 보였다.

이상의 실험결과를 통해, 행인 제재는 독성은 없으나 항암효과 역시 없었으며, 자연살해 세포의 활성은 증가시켰다.

참 고 문 헌

1. 서울대학교 의과대학 : 종양학, 서울, 서울대학교 출판부, p.1, 23-42, 137-143, 1992.
2. 박재갑 : 인간생명과학, 서울, 서울대학교 출판부, pp.662-673, 1994.
3. 崔昇勳 : 東醫腫瘍學, 서울, 행림출판, p.13-14, 25-27, 32-36, 1995.
4. 郁仁存 : 中醫腫瘤學(上), 北京, 科學技術出版社, pp.1-25, 95-146, 123-124, 1991.
5. 徐龍玉, 扶正培本治在腫瘤臨床上的應用, 浙江中醫學院學報, 12(3):22- 24, 1988.
6. 余桂淸 : 中國 傳統醫學에 의한 癌治療의 方法 및 硏究近況, 第1回 東洋醫學國際 Symposium 發表論文集, pp.10-23, 1995.
7. 丁瑞 : 中醫藥防治癌症實驗硏究, 建國40年中醫科技成就, 中國古籍出版社, pp.488-493, 1989.
8. 郁仁存 : 中醫腫瘤學(下), 北京, 科學技術出版社, pp.155-156. 1991.
9. Moertel CG. Fleming TR. Rubin J. Kvols LK. Sarna G. Koch R. Currie VE. Young CW. Jones SE. Davignon JP. A clinical trial of amygdalin (Laetrile) in the treatment of human cancer. New England Journal of Medicine. 306(4):201-6, 1982.
10. Syrigos, K. N. Rowlinson-Busza, G. Epenetos, A. A. In vitro cytotoxicity following specific activation of amygdalin by beta-glucosidase conjugated to a bladder cancer-associated monoclonal antibody. 1998. Int J Cancer. 78(6):712-9.
11. Lorke, D., 1983. A new approach to acute toxicity testing. Archives of Toxicology 54, 275-287.
12. Litchfield Jr, J.T., Wilcoxon, F., 1949. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Ther. 96, 99-113.
13. 양용태, 최철순, 정상인, 이희성. 1983. Sarcoma 180 복강암 면역에 대한 홍삼의 효과. 대한면역학회지. 5(1):15-28.
14. Decker T, Lohmann-Matthes ML. A quick and simple method for the quantitation of lactate dehydrogenase release in measurements of cellular cytotoxicity and tumor necrosis factor (TNF) activity. J Immunol Methods. 1988. 115(1):61-9.
15. Korzeniewski C, Callewaert DM. An enzyme-release assay for natural cytotoxicity. J Immunol Methods. 1983. 64(3):313-20.
16. Dorr RT. Paxinos J. The current status of laetrile. Annals of Internal Medicine. 89(3):389-97, 1978
17. Greenberg DM. The case against laetrile: the fraudulent cancer remedy. Cancer. 45(4):799-807, 1980
18. Hill GJ, Shine TE, Hill HZ, Miller C. Failure of amygdalin to arrest B16 melanoma and BW5147 AKR leukemia. Cancer Research. 36(6):2102-7, 1976.
19. Wodinsky I, Swiniarski JK. Antitumor activity of amygdalin MF (NSC-15780) as a single agent and with beta-glucosidase (NSC-128056) on a spectrum of transplantable rodent tumors. Cancer Chemotherapy Reports - Part 1. 59(5):939-50. 1975.

20. Bancroft GJ, Schreiber RD, Unanue ER. Natural immunity: A T-cell-independent pathway of macrophage activation, defined in the scid mouse. Immunol Rev. 124:5-24. 1991.
21. 정욱. 행인과 고경이 asthma model 내의 cytokine IL-4, IL-5, IL-6에 미치는 영향, 경희대 대학원, 2000
22. Biron CA. Cytokines in the generation of immune responses to, and resolution of virus infection. Curr. Opin. Immunol. 6:530-538. 1994.