

# 半夏瀉心湯이 Doxorubicin에 의해 誘發된 肝臟 및 脾臟 毒性에 미치는 影響

황희정 · 신민규 · 광민아 · 이윤희 · 변준석 · 김상찬\*

경산대학교 한의과대학 내과학 교실, \*경산대학교 한의과대학 방제학 교실

## Effect of Banhasasim-tang on the Hepatic and Splenic Toxicity induced by Doxorubicin

Hui-Jeung Hwang, Min-kyu Shin, Min-Ah Kwak, Yun-Hee Lee,  
Joon-Seok Byun, Sang-Chan Kim\*

*Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyungsan University, Daegu, Korea.*

*\*Dept. of Formulae Pharmacology, College of Oriental Medicine, Kyungsan University, Daegu, Korea.*

### Object

The effect of Banhasasim-tang extracts on the hepatic, splenic toxicity and induced by Doxorubicin administration(Three injection protocol) were monitored using male ICR mice.

### Method

The changes of body weigh, organ weights of liver and spleen were observed with blood GOT and GPT level.

### Results

1. Increase of absolute and relative liver weight observed in Doxorubicin treatment group were dose-dependently inhibited by Banhasasim-tang extracts. In addition, the degrees of liver congestion and necrotic spot were significantly and dose-dependently decreased after Banhasasim-tang extracts dosing groups compared to that of Doxorubicin treatment group. It is also demonstrated that elevated serum GOT and GPT levels in Doxorubicin treatment group were significantly decreased in Banhasasim-tang extracts dosing groups.
2. Decrease of absolute and relative spleen weight observed in Doxorubicin treatment group were dose-dependently inhibited by Banhasasim-tang extracts. In addition, the degrees of splenic atrophy were

significantly and dose-dependently decreased after Banhasasim-tang extracts dosing groups compared to that of Doxorubicin treatment group.

Key Word : Banhasasim-tang, Doxorubicin, toxicity.

## I. 緒 論

Doxorubicin은 anthracycline계열의 항생제로 1960년대 개발된 이후 가장 흔히 사용되는 항암제의 일종이며<sup>1)</sup>, 현재까지 항암 치료제에 사용되고 있는 anthracycline 계열의 약물 중 Doxorubicin이 가장 효과가 뛰어나며 가장 광범위하게 적용될 수 있다고 하였다<sup>2)</sup>. 그러나 Doxorubicin은 심한 독성 특히 심장독성(cardiotoxicity)을 나타내는데<sup>3-4)</sup> 특히 반복투여 후 유발되는 심근세포의 변성과 空胞化가 가장 문제시되고 있으며 또한 Doxorubicin의 독성은 심장독성 이외에도 간 장애, 흉선 및 비장위축, 골수억압 및 소화관 장애와 같은 다양한 장기에서 관찰되고 있다<sup>5)</sup>. 이로 인해 그 탁월한 효과에도 불구하고 Doxorubicin의 임상적 사용이 극히 제한되고 있다<sup>6)</sup>. 따라서 이들의 독성을 경감시키는 다른 약물과의 병용을 위한 연구들이 현재까지 진행되고 있으나<sup>7-10)</sup> 대부분 Doxorubicin 심장독성에 대한 경감효과를 나타낼 뿐 다른 독성에 대한 평가는 거의 이루어지지 않고 치료에 있어서도 현재 임상 test 진행 중일 뿐 실제로 임상 적용된 예는 아직까지 없는 실정이다.

한의학계에 발표된 암치료에 대한 실험논문은 경구투여, 약침요법을 이용한 다수의 논문이 있으며 특히 항암제 부작용을 감소시키기 위한 겸용치료법에 대한 연구에는 張<sup>11)</sup>, 李<sup>12)</sup>, 郭<sup>13)</sup> 등의 연구가 있으나 Doxorubicin의 부작용을 완화시키기 위한 겸용치료법에 대한 연구는 아직 발표된 바 없다.

이에 Doxorubicin 투여시 그 독성으로 인해

체중감소, 식욕감퇴, 오심, 구토, 소화불량 등의 부작용이 유발되는 것에 착안하여 한의학에서 임상적으로 이러한 증상에 多用하는 <傷寒雜病論>의 半夏瀉心湯<sup>14-15)</sup>을 Doxorubicin을 투여한 흰쥐에 병용투여하여 Doxorubicin에 의해 유발되는 肝腸 및 脾臟 독성에 半夏瀉心湯이 미치는 영향을 알아보려고 하였다.

## II. 實 驗

### 1. 實驗動物

40마리의 성숙한 28 - 32g의 수컷 ICR 마우스(Charles River, Japan)를 사료(삼양사, 서울)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에 1주일간 적응시킨 후, 총 4군으로 구분하여 각 군당 10마리씩 실험에 사용하였다. 실험동물은 5마리씩 플라스틱 상자에 수용하였으며, 온도 22 - 25℃, 습도 20 - 60%, 조명주기 12hr으로 조절된 동물사육실에서 사육하였으며, 실험 전 기간동안 고품사료(삼양사, 서울) 및 수도수를 자유롭게 공급하였다. 실험동물의 개체 식별은 picric acid를 이용하여 실시하였다.

### 2. 實驗群의 區分

실험동물은 무처리 정상군(Nor 군), Doxorubicin 투여군(Dox 군), Doxorubicin 투여 후 1주일간 500mg/kg의 半夏瀉心湯 추출물 투여군(Herb A군) 및 Doxorubicin 투여 후 1주일

**Table 1.** Experimental grouping used in this study

Group ID*	No. of animals	Pre-treatment	Post-treatment
Nor	10	Saline	Saline
Dox	10	Doxorubicin 7.95mg/kg	Saline
Herb A	10	Doxorubicin 7.95mg/kg	Banhasasim-tang 500mg/kg
Herb B	10	Doxorubicin 7.95mg/kg	Banhasasim-tang 250mg/kg

\* Group ID: Nor; non-treated normal group

Dox; Doxorubicin 7.95mg/kg-dosing group by three injection(i. p.) protocol

Herb A; 500mg/kg of Banhasasim-tang Extracts for one week(daily for oral route) after treatment of Doxorubicin

Herb B; 250mg/kg of Banhasasim-tang Extracts for one week(daily for oral route) after treatment of Doxorubicin

간 250mg/kg의 半夏瀉心湯 추출물 투여군(Herb B군) 등의 4군으로 구분하였다(Table 1). Nor 군에서는 Doxorubicin 및 半夏瀉心湯 투여시와 동일한 방법으로 saline을 각각 투여하였으며, Dox 군에서도 半夏瀉心湯 투여시와 동일한 양의 saline을 동일한 방법으로 투여하였다.

### 3. Doxorubicin의 投與

Doxorubicin(Janvier CERJ, Le Genest-St-isle, France)은 현재 사람에서 사용되고 있는 three injection protocol에 따라, Massé<sup>16)</sup> 등의 방법으로 투여하였다. 즉, 半夏瀉心湯 투여 전날인 Day -1의 오전 10:00 및 오후 5:00에 각각 2.65mg/kg을 복강 투여하였으며, 다음 날인 Day 0(半夏瀉心湯 투여일) 오전 10:00에 역시 2.65mg/kg을 복강주사하여 총 7.95mg/kg의 Doxorubicin을 투여하였다.

### 4. 藥劑 및 投與

선정된 半夏瀉心湯 10첩 분량(400g)을 취하여 정제수 4000ml로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary evaporator로 감압 농축하여

집조성의 추출물을 얻은 다음 동결건조하여 1첩당 7.31g, 총 73.1g의 추출물을 얻어 실험에 사용하였다. 처방시 半夏의 경우에는 半夏 10g을 50ml의 생강즙에 하루동안 침습시켜 사용하였다. 투여량은 500 및 250mg/kg을 1회 투여량으로하고, 7일간 경구투여 하였다. 실험에 사용된 약제는 시중에서 구입하여 사용하였으며, 한 첩 분량의 처방은 Table 2와 같다. 실험동물에 경구투여는 각각 용량의 半夏瀉心湯 추출물

**Table 2.** Composition of Banhasasim-tang used in this study

藥物名	生藥名	用量(g)
半夏	Pinelliae Rhizoma	10(12)*
黃芩	Scutellariae Radix	6
乾薑	Zingiberis Rhizoma	6
人蔘	Gingseng Radix	6
甘草(炙)	Glycyrrhiza Cortex	6
黃連	Coptidis Rhizoma	2
大棗	Zizyphi Fructus	2
Total		38(40)*

\* 생강즙침습시 半夏 10g은 12g으로 증가되며, 半夏瀉心湯 1첩의 분량은 38g에서 40g으로 증가된다.

을 경구투여용 존데를 이용하여 하루에 1회 총 7일간 경구투여하였다. 1회투여 당일인 Day 0에서는 전일 18시간 이상 절식시킨 후 투여하였으며, 투여량은 매일의 체중기록을 기준으로 하여 10ml/kg으로 실시하였다.

## 5. 體重 變化의 觀察

모든 실험동물은 Doxorubicin 투여 시작 일을 Day -1로 정하고, 半夏瀉心湯을 투여하기 시작한 날을 Day 0로 하였으며, 마지막 투여일을 Day 6일로 하여 Day -1에서부터 Day 6일까지 Doxorubicin 투여량은 매일의 체중기록을 기준으로 하여 10ml/kg으로 실시하였다.

## 6. 肝 毒性에 미치는 影響

半夏瀉心湯 추출물이 Doxorubicin으로 유발된 간 독성에 미치는 영향을 평가하기 위하여半夏瀉心湯 추출물 투여종료일인 Day 6일에 18시간 절식시킨 후 Day 7일에 실험동물을 마취 방혈한 후, 육안적 변화와 간의 절대중량치(absolute liver weight) 및 상대중량치(relative liver weight)를 측정하였다. Day 7일의 체중에 간이 차지하는 총 비율(%)을 간의 상대중량치로 하였으며, 다음의 공식으로 산출하였다.

$$\text{간의 상대중량치} = \frac{\text{간의 절대중량치}}{\text{부검일 각각의 실험동물의 체중}} \times 100$$

또한 모든 실험동물에서 혈중에 존재하는 GOT 및 GPT 함량의 변화를 관찰하기 위하여, Rompun (Xylazine hydrochloride, 유한양행) 0.2 mg/kg을 근육주사하여 진정시키고, Ketalar (Ketamine hydrochloride, 유한양행) 1mg/kg을 근육주사하여 마취시킨 후, 복강을 절개한 다음 복대정맥을 노출시켜 5ml의 혈액을 채취하였

다. 채혈한 혈액은 실온에서 24시간이상 방치시킨 후 3000rpm에서 15분간 원심 분리하여 혈청을 분리하였으며, 분리된 혈청 중 GOT 및 GPT 수치는 Retiman-Frankel 방법<sup>17)</sup>에 따라 Spotochem GOT 및 GPT kit를 사용하여 Auto dry chemistry analyzer(Spotochem 406010, Kyoto daiichi kagaku Co., Ltd., Japan)로 측정하였다.

## 7. 脾臟 毒性에 미치는 影響

半夏瀉心湯 추출물이 Doxorubicin으로 유발된 비장 독성에 미치는 영향을 평가하기 위하여半夏瀉心湯 추출물 투여종료일인 Day 6일에 18시간 절식시킨 후 Day 7일에 실험동물을 마취 방혈한 후, 비장의 육안적 변화와 절대중량치(absolute spleen weight) 및 상대중량치(relative spleen weight)를 측정하였다. Day 7일의 체중에 비장이 차지하는 총 비율(%)을 비장의 상대중량치로 하였으며, 다음의 공식으로 산출하였다.

$$\text{비장의 상대중량치} = \frac{\text{비장의 절대중량치}}{\text{부검일 각각의 실험동물의 체중}} \times 100$$

## III. 結 果

### 1. 體重의 變化

무처리 정상군인 Nor 군에서는 실험 시작 시 (Day -1) 40.70±0.91g으로 관찰된 후 실험 기간동안 절식한 다음 날(Day 0와 Day 7)을 제외하고 체중의 증가가 관찰되었으나(Table 3), Doxorubicin을 투여한 Dox 군에서는 Day 0에 36.29±0.71g으로 관찰된 후 Day 1일에서부터 35.11±0.29g으로 정상군에 비해 유의성 있는

**Table 3.** Effect of Banhasasim-tang on the body weight changes after treatment of Doxorubicin

Group ID	Nor	Dox	Herb A	Herb B	
-1	40.70±0.91	41.08±1.21	39.74±0.76	39.36±0.90	
0 <sup>1)</sup>	37.18±0.93	36.29±0.71	36.44±0.83	36.59±0.97	
1	39.52±1.01	35.11±0.29**	37.28±1.51	36.48±2.01	
Days	2	40.88±1.27	34.31±1.96**	38.13±0.97##	36.55±2.03**
after	3	41.27±1.31	33.31±2.31**	38.48±2.50#	35.41±1.29**
dosing	4	42.39±1.61	32.49±1.58**	39.03±2.11##	35.33±1.17**
	5	42.48±1.35	31.27±2.39*	40.17±1.15#	35.11±1.08*
	6	43.15±2.09	28.28±5.13*	40.15±2.21#	35.10±1.36*,##
	7 <sup>1)</sup>	38.27±2.11	26.01±3.01*	36.45±1.33#	31.13±1.26*,##

Group ID: Table 1

Mean±S. D., g(n=5); 1) Overnight fasted

\* p<0.01 compared to that of Nor; \*\* p<0.05 compared to that of Nor

# p<0.01 compared to that of Dox; ## p<0.05 compared to that of Dox

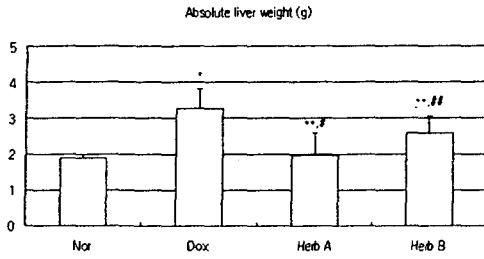
(p<0.05 또는 <0.01) 감소가 관찰되기 시작하였으며, Day 7일에는 26.01±3.01g으로 관찰되어 정상군에 비해 현저한 유의성 있는(p<0.01) 감소가 초래되었다(Table 3).

한편 半夏瀉心湯을 500mg/kg 투여한 Herb A 군에서는 Day 2일부터 38.13±0.97g으로 관찰되어 실험 전 기간동안 Dox 군에 비해 유의성 있는(p<0.05 또는 <0.01) 체중 증가가 관찰되었으며, 정상군과는 유의성이 인정되지 않아 유사한 수치로 관찰되었다(Table 3). 半夏瀉心湯을 250mg/kg 투여한 Herb B 군에서는 Day 2일부터 36.55±2.03g으로 관찰되어 Dox 군과 유사하게 정상군에 비해 유의성 있는(p<0.05) 감소가 인정되었으며, Day 6일과 Day 7일에는 35.10±1.36 및 31.13±1.26g으로 관찰되어 Dox 군에 비해 유의성 있는(p<0.05) 증가가 관찰되었으나, 정상군에 비해서는 여전히 유의성 있는(p<0.01) 감소가 인정되었다(Table 3).

## 2. 肝 毒性에 미치는 影響

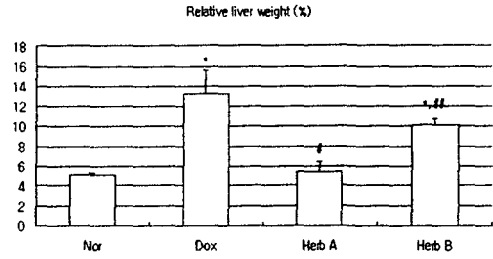
### 1) 肝 重量에 미치는 影響

정상군(Nor 군)에서의 절대 및 상대 간 중량은 각각 1.89±0.11g과 5.11±0.24%로 관찰된 반면, Dox 군의 절대 및 상대 간 중량은 각각 3.29±0.54g과 13.27±2.35%로 관찰되어 Nor 군에 비해 유의성 있는(p<0.01) 증가가 관찰되었다. 한편 半夏瀉心湯 500mg/kg을 투여한 Herb A군에서는 절대 및 상대 간 중량이 각각 1.96±0.63g 및 5.44±0.97%로 관찰되어 Dox 군에 비해 유의성 있는(p<0.01) 감소가 인정되었으며, Nor 군과는 절대 간 중량치가 유의성 있게(p<0.05) 상승하였으나, 상대 중량치에서는 Nor 군과 별 다른 유의한 차이를 나타내지 않았다. 또한 半夏瀉心湯 250mg/kg을 투여한 Herb B군에서는 절대 및 상대 간 중량이 각각 2.61±0.44g과 10.12±0.58%로 관찰되어 Dox 군에 비해 유의성 있는(p<0.05) 감소가 인정되었으나, Nor 군에 비해서는 여전히 유의성 있는(p<0.05)



**Fig 1.** The changes of absolute liver weights after treatment of Doxorubicin and Banhasasim-tang.

\* p<0.01 compared to that of Nor  
 \*\* p<0.05 compared to that of Nor  
 # p<0.01 compared to that of Dox  
 ## p<0.05 compared to that of Dox



**Fig 2.** The changes of relative liver weights after treatment of Doxorubicin and Banhasasim-tang.

\* p<0.01 compared to that of Nor  
 # p<0.01 compared to that of Dox;  
 ## p<0.05 compared to that of Dox

또는 <0.01) 증가가 인정되었다(Fig 1-2).

## 2) 肝 剖檢所見의 變化

Nor 군에서는 모든 실험동물에서 별다른 이상소견을 나타내지 않았으나, Dox 군의 경우 짙은 색을 나타내내는 전형적인 총혈소견 (congestion)이 심하게(+++) 인정되었으며, 흰색의 괴사성 반점인 괴사소(necrotic spot) 역시 다수 관찰(+++)되었다. 한편 Herb A군에서는 경미한(±) 총혈과 괴사소가 인정되었으며, Herb B군에서도 중등도(++)의 총혈과 괴사소만 인

정되어 Dox 군에서보다 간의 부검소견이 비교적 경미하게 관찰되었고 용량 의존성 역시 인정되었다(Table 4).

## 3) 血中 GOT 및 GPT 數値의 變化

Nor 군에서는 혈중 GOT 및 GPT 수치가 각각  $159.12 \pm 63.29$ 와  $144.38 \pm 78.51$  IU/l로 관찰된 반면, Dox 군에서는 정상군에 비해 두 수치 모두 유의성 있게(p<0.01) 증가하여, 각각  $738.29 \pm 123.11$ 과  $692.78 \pm 162.39$  IU/l로 관찰되었다. Herb A군에서는 혈중 GOT 및 GPT 수치가 각

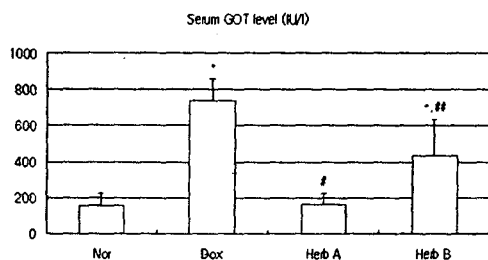
**Table 4.** The degrees of congestion and necrotic spot in the liver and the degrees of atrophy of spleen after treatment of Doxorubicin and Banhasasim-tang

Group ID	Congestion of liver	Necrotic spot in liver	Degree of splenic atrophy
Nor	—	—	—
Dox	+++	+++	+++
Herb A	±	±	+
Herb B	++	++	++

Group ID: Table 1

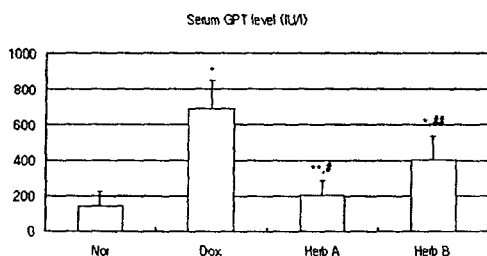
Degrees: ++++(Marked), +++(Severe), ++ (Moderated), ±(Rare) and -(not detect).

각  $161.27 \pm 63.08$ 와  $205.99 \pm 83.29$  IU/l로 관찰되어 GOT 수치는 정상군과 유사하게 관찰되었으나, GPT 수치는 Nor 군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.05$ ) 상승을 나타내었고, 두 수치 모두 Dox



**Fig 3.** The changes of the serum GOT levels after treatment of Doxorubicin and Banhasasim-tang.

- \*  $p < 0.01$  compared to that of Nor;
- \*\*  $p < 0.05$  compared to that of Nor
- #  $p < 0.01$  compared to that of Dox;
- ##  $p < 0.05$  compared to that of Dox



**Fig 4.** The changes of the serum GPT levels after treatment of Doxorubicin and Banhasasim-tang.

- \*  $p < 0.01$  compared to that of Nor;
- \*\*  $p < 0.05$  compared to that of Nor
- #  $p < 0.01$  compared to that of Dox;
- ##  $p < 0.05$  compared to that of Dox

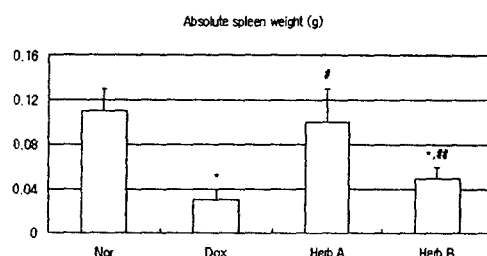
군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.01$ ) 감소가 인정되었다.

한편 Herb B군에서는 각각  $438.59 \pm 201.54$ 와  $405.28 \pm 130.55$  IU/l로 관찰되어 Dox 군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.05$ ) 감소가 인정되었으나, Nor 군에 비해서는 여전히 유의성 있는 ( $p < 0.01$ ) 증가를 나타내었다 (Fig 3-4).

### 3. 脾臟 毒性에 미치는 影響

#### 1) 脾臟 重量에 미치는 影響

정상군(Nor 군)에서의 절대 및 상대 비장 증량은 각각  $0.11 \pm 0.02$ g과  $0.30 \pm 0.05\%$ 로 관찰된 반면, Dox 군의 절대 및 상대 비장 증량은 각각  $0.03 \pm 0.01$ g과  $0.05 \pm 0.01\%$ 로 관찰되어 Nor 군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.01$ ) 감소가 관찰되었다. 한편 Herb A군에서는 절대 및 상대 비장 증량이 각각  $0.10 \pm 0.03$ g 및  $0.29 \pm 0.01\%$ 로 관찰되어 Dox 군에 비해 유의성 있는 ( $p < 0.01$ ) 증가가 인정되었으며, Nor 군과는 별 다른 유의한



**Fig 5.** The changes of absolute spleen weights after treatment of Doxorubicin and Banhasasim-tang.

- \*  $p < 0.01$  compared to that of Nor;
- \*\*  $p < 0.05$  compared to that of Nor
- #  $p < 0.01$  compared to that of Dox;
- ##  $p < 0.05$  compared to that of Dox

## IV. 考 察

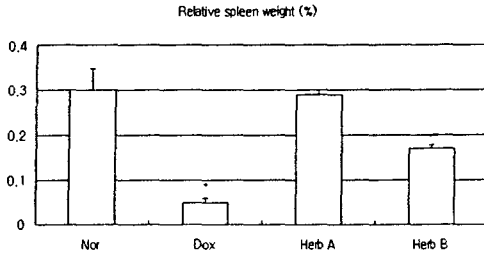


Fig 6. The changes of relative spleen weights after treatment of Doxorubicin and Banhasasim-tang.

- \*  $p < 0.01$  compared to that of Nor;
- \*\*  $p < 0.05$  compared to that of Nor
- #  $p < 0.01$  compared to that of Dox;
- ##  $p < 0.05$  compared to that of Dox

차이를 나타내지 않았다. 또한 半夏瀉心湯 250 mg/kg을 투여한 Herb B군에서는 절대 및 상대 비장 중량이 각각  $0.05 \pm 0.01g$ 과  $0.17 \pm 0.01\%$ 로 관찰되어 Dox 군에 비해 유의성 있는( $p < 0.01$  또는  $< 0.05$ ) 증가가 인정되었으나, Nor 군에 비해서는 여전히 유의성 있는( $p < 0.01$ ) 감소가 인정되었다(Fig 5-6).

### 2) 脾臟 剖檢所見의 變化

Nor 군에서는 모든 실험동물에서 별다른 이상소견을 나타내지 않았으나, Dox 군의 경우 심한(+++) 비장 위축(atrophy) 소견이 관찰되었다. 그러나 半夏瀉心湯 추출물을 500mg/kg 씩 1주일간 투여한 Herb A군에서는 경도의(+) 비장 위축이 일부 실험동물에 국한되게 관찰되었을 뿐 별 다른 이상 소견은 인정되지 않았다. 한편 半夏瀉心湯 추출물을 250mg/kg 씩 1주일간 투여한 Herb B군에서는 중등도(++)의 비장 위축 소견이 인정되었으나, Dox 군에서보다는 비교적 경미한 것으로 관찰되었다(Table 4).

항암화학요법의 발달은 음모막암에 methotrexate를 사용하여 완치효과를 얻음으로써 본격적으로 시작되었다. 최근까지 약 50여종의 항암제가 사용되고 있는데 대체로 알칼로이드, 대사길항제, 식물성 알칼로이드, 항생제 및 내분비약제 등 약 5개 종류로 나누어 볼 수 있다. 대부분의 항암제는 세포내 유전인자의 분체인 핵산(nucleic acid)의 합성억제, 결합의 방식으로 그 기능을 손상시켜 효력을 발휘하는데 암세포에만 선택적으로 작용하는 것이 아니라 암세포와 마찬가지로 세포분열이 활발한 정상세포에도 손상을 입히기 때문에 체중감소, 식욕부진, 탈모 기타 약물로 인한 독성 부작용 등이 생기며 이러한 부작용의 완화를 위한 연구가 아직도 활발히 진행중이다<sup>18-19</sup>.

Doxorubicin은 anthracycline계열의 항생제로 1960년대 개발된 이후 가장 흔히 사용되는 항암제의 일종이며<sup>1)</sup>, 현재 유방암중(breast carcinoma) 및 소형 폐암(small cell carcinoma) 등의 치료에 주요 약물로 사용되고, 거의 모든 임상 화학요법에 포함되는 약물로 알려져 있다<sup>20</sup>. 이외에도 난소 암중(ovarian carcinoma) 및 연부 조직 육종(soft tissue sarcoma) 등의 치료에도 널리 사용되고 있으며 현재까지 항암 치료제에 사용되고 있는 anthracycline 계열의 약물 중 Doxorubicin이 가장 효과가 뛰어나며 가장 광범위하게 적용될 수 있다고 하였다<sup>2,21</sup>. Doxorubicin은 심한 독성 특히 심장독성(cardiotoxicity)으로 인해 그 탁월한 효과에도 불구하고 Doxorubicin의 임상적 사용이 극히 제한되고 있으며 이러한 독성을 경감시키는 다른 약물과의 병용을 위한 연구들이 현재까지 진행되고 있으나<sup>1)</sup> 현재 임상 test 진행 중일 뿐 실제로 임상에 적용된 예는 아직까지 없다. 한편



Doxorubicin의 독성은 심장독성이외에도 간 장애, 흉선 및 비장위축, 골수억압 및 소화관 장애와 같은 다양한 장기에서 관찰<sup>5)</sup>되고 있으나 다른 독성에 대한 평가는 거의 이루어지지 않고 있다.

半夏瀉心湯은半夏를 포함한 약 7종의 한약제로 구성된 처방으로 <傷寒論>의 太陽病下編에 “傷寒五六日, 嘔而發熱者, 柴胡湯證具, 而以他藥下之, 柴胡證仍在者, 復與柴胡湯. 此雖已下之, 不爲逆, 必蒸蒸而振, 却發熱汗出而解. 若心下滿而鞭痛者, 此爲結胸也. 大陷胸湯主之. 但滿而不痛者, 此爲痞, 柴胡不中與之, 宜半夏瀉心湯” 이라고 언급된 이래 和胃降逆, 開結散痞, 鎮吐, 解熱, 消炎, 鎮痛 등의 작용이 있는 것으로 알려져 있으며<sup>14-15)</sup> 또한 실험연구로는朴이鎮靜, 鎮痛, 抗浮腫作用, 위액분비작용, 그리고혈관확장작용 등이 있음으로 보고하였고<sup>22)</sup>, 복, 조 등이 위궤양에 효과가 있다는 것을 보고한 바 있으나<sup>23-24)</sup> 항암치료 및 그 부작용에 관련하여 연구된 바는 없다. 調和腸胃劑의 대표적인處方인半夏瀉心湯은溫化寒痰藥인半夏, 補氣藥인人蔘과甘草 및大棗, 溫裏藥인乾薑, 清熱燥濕藥인黃芩과黃連으로 구성되어 있으며 구성 약재 각각의 효능을 살펴보면,半夏는味가辛苦하여胃에 들어가辛味로는開痞散結하고苦味는降氣止嘔하여痞滿을除하고嘔逆症을 멈추게 하며, 乾薑은辛溫祛寒하고, 黃芩 黃連의苦寒은泄熱하고, 人蔘 大棗는中氣를補益한다. 甘草는脾胃를補하고諸藥을調和롭게 하고 炙하면補脾胃의效가증대된다<sup>25-26)</sup>.

따라서 Doxorubicin과 같은 만성적인惡液質성 질환을 유발하는 독성 물질에 양호한 효과를 나타낼 것으로 생각되어, Doxorubicin의 투여 시 문제되고 있는 독성 중에서 간장, 비장의 무게변화 및 혈중 GOT 및 GPT 수치의 변화를 비교 검토하고자 하였다.

Doxorubicin의 투여시 현저한 체중의 감소가 초래된다는 것은 이미 잘 알려져 있는 사실이며<sup>31-33)</sup>, 본 실험의 결과 이전의 보고들<sup>27-29)</sup>과 유사하게 Doxorubicin을 이틀에 걸쳐 3회 복강 주사하여 총 7.95mg/kg을 투여한 Dox 군에서 투여 다음 날인 Day 1부터 정상군에 비해 현저한 체중 감소가 관찰되었으며, 이후 시간에 따라 더욱 심한 체중의 감소를 나타내었다. 그러나半夏瀉心湯을 투여한 군에서는 이러한 체중 감소가 500mg/kg 투여군에서는 투여 2일부터, 250mg/kg 투여군에서는 투여 6일부터 유의성 있게 감소되는 것으로 관찰되어半夏瀉心湯이 Doxorubicin으로 유발되는 체중감소를 경감시키는 것으로 관찰되었다.

Doxorubicin에 의한 간 손상은 비교적 잘 알려져 있으며, 특히 Saad 등은 Doxorubicin 25mg/kg을 정맥 주사한 48시간 뒤에 혈중 GOT 및 GPT 수치변화를 관찰한 결과 이들 두 수치 모두 급격한 상승이 초래되고, 간세포의 과산화성 손상(peroxidative damage)이 초래된다고 하였으며, 이러한 병증들은 iron chelating 제제인 deferoxamine의 투여에 의해 완화된다고 하였다<sup>7)</sup>. 또한 Doxorubicin을 간에 직접주사시 심한 간세포의 괴사가 초래되며<sup>30)</sup>, Doxorubicin에 의해 유발된 간세포의 괴사 및 혈중 GPT의 상승이 metallothionein에 의해 억제된다고 알려져 있다<sup>31)</sup>. 이러한 Doxorubicin의 간 독성은 이온을 이화시키는 유리 라디칼(free radical)의 생성에 의한 간세포막의 손상과 DNA 장애에 의해 유발되며<sup>32)</sup>, 간과 심장에 존재하는 glutathion 산화환원계(redox system)에 관여한다는 보고<sup>33)</sup>도 있다. 한편 Brenner 등은 Doxorubicin에 의해 알콜성 간 손상이 더욱 악화된다고 하였으며<sup>34)</sup>, Doxorubicin이 포함된 화학치료를 받은 환자들의 간 기능 검사에서 간 기능의 저하가 관찰되기도 하였다<sup>35)</sup>.

이외에도 Doxorubicin에 의한 간 독성의 유발 가능성이 잘 보고되어 있으며 Aviles 등, Sreter 등은 Doxorubicin에 의해 유발된 혈중 GOT의 상승 및 간세포의 손상이 dihydroquinoline 형태의 항산화제 투여에 의해 감소된다고 하여 이 약물이 Doxorubicin에 의해 유발되는 간 독성을 어느 정도 경감시킬 수 있다고 하였다<sup>36-37</sup>). 흔히 GOT(glutamic oxalacetic transaminase)라 불리는 aspartate transferase(AST)는 횡문근의 피사 또는 간세포의 변성 및 피사 시에 증가되며, 용혈(hemolysis) 또는 지방혈증(lipemia) 시에도 약간의 증가가 인정되나 일반적으로 GOT의 상승은 근육의 피사 또는 간세포의 피사를 의미하는 것으로 받아들여지고 있으며, GPT(glutamic pyruvic transaminase)라 불리는 alanine transferase(ALT)는 포유류의 간세포(hepatocyte)에 다량 존재하는 효소로, 간세포의 파괴 또는 손상 시 혈중으로 유리되는 것으로 알려져 있다. GPT의 상승은 그 원인과 가역성은 알 수 없으나, 심한 간세포의 손상이 존재한다는 하나의 지표로 이용될 수 있으며, 정상 수치 보다 3배 이상의 상승이 관찰되면 2-5일 이내에 심각한 간 손상이 유발되었다고 말할 수 있는 것으로 알려져 있다<sup>38</sup>). 따라서 혈중 GOT 및 GPT의 상승은 간 손상을 의미하는 하나의 지표가 되며, Doxorubicin 투여 시에도 이들 수치의 혈중 증가가 보고된바 있다<sup>7</sup>). 따라서 半夏瀉心湯의 투여 후 혈중 GOT 및 GPT의 수치 변화를 관찰함으로써 Doxorubicin에 의해 유발되는 간 독성에 대한 이 약물의 효과를 가늠할 수 있을 것으로 생각된다. 본 연구의 결과 Doxorubicin을 투여한 군에서는 간의 절대 및 상대 중량의 증가가 관찰되었으며, 부검시 심한 충혈과 흰색 피사 소들이 다수 관찰되었고, 현저한 혈중 GOT 및 GPT의 상승이 초래되어 이전의 보고들<sup>7,30,35-36</sup>)과 유사하게 심한 간 손

상이 Doxorubicin 투여에 의해 유발되는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 간 손상지표들이 半夏瀉心湯을 투여한 군에서는 용량 의존성으로 경감되었으므로 Doxorubicin에 의한 간 손상을 어느 정도 경감시킬 것으로 기대되었으나, 정확한 기전은 알 수 없으며, 또 사용 가능한 유효용량 역시 알 수 없으므로 금후 이 방면으로의 연구와 또 세포 level에서의 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

항암제 투여 시 관찰되는 비장의 위축 및 백혈구 감소증은 항암제가 가지고 있는 세포독성 효과 때문인 것은 이미 잘 알려져 있다<sup>39</sup>). Sheng 등은 Doxorubicin을 하루 간격으로 2mg/kg씩 3일간 투여한 결과 rat에서 심한 백혈구감소증(leukopenia)이 초래되나, 켓츠 클로(Uncaria tomentosa) 추출물의 투여에 의해 어느 정도 회복된다고 하였다<sup>39</sup>). 또한 Doxorubicin의 분할투여에 의해 유발되는 脾臟을 포함한 조혈장기의 손상(hematopoietic damage) 역시 Goralatide와 같은 물질에 의해 예방될 수 있다고 알려져 있다<sup>16</sup>). 또한 Comereski 등은 Doxorubicin에 의해 흉선 위축과 脾臟의 임파구 감소 특히, 적색 수질(red pulp)에 존재하는 임파구의 수적 감소가 초래되며, 비장에서 골수의 조혈 작용이 증가된다고 보고하였다<sup>40</sup>). 본 연구의 결과 Doxorubicin을 투여한 Dox 군에서는 현저한 비장위축과 함께 비장의 상대 및 절대 중량의 감소가 초래되어, 이전의 보고들<sup>16,40</sup>)과 유사하게 관찰되었다. 그러나 半夏瀉心湯을 투여한 군에서 용량 의존성으로 비장의 상대 및 절대 중량이 Dox 군보다 증가되었으며, 비장의 위축 역시 Dox 군보다 경미한 점으로 미루어 보아 半夏瀉心湯 추출물의 투여가 Doxorubicin에 의한 비장 독성에 어느 정도 유효한 것으로 관찰되었다.

이상에서 Doxorubicin에 의해 유발된 체중 감소, 간장 및 비장 중량증가와 변화와 같은 독성

증상들이 半夏瀉心湯 추출물투여에 의해 용량 의존성으로 완화되므로, 半夏瀉心湯이 Doxorubicin에 의한 독성완화에 효과적일 것으로 생각되나, 정확한 유효용량을 알 수 없으므로 금후 이 방면으로의 연구가 수행되어야 할 것으로 생각되며, 또한 세포 level에서의 변화에 미치는 영향과 半夏瀉心湯의 작용 기전 역시 밝혀져야 할 것으로 생각된다.

## V. 結 論

Doxorubicin에 의해 유발되는 독성에 대한 半夏瀉心湯의 효과를 알아보기 위해, Mass 등 (1998)의 방법에 따라 Doxorubicin을 three injection protocol로 복강 투여한 후 半夏瀉心湯 추출물을 1 주간 경구 반복투여 후, 체중 변화와 간장 및 비장의 무게와 부검소견과 함께 혈중 GOT 및 GPT 수치의 변화를 비교하였던 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Doxorubicin 투여에 의해 유발된 체중감소가 半夏瀉心湯 추출물 투여에 의해 용량 의존성으로 억제되는 것으로 관찰되었다.
2. Doxorubicin 투여에 의해 유발된 간의 절대 및 상대 중량의 증가, 간의 울혈 및 괴사소의 출현이 半夏瀉心湯 추출물 투여에 의해 용량 의존성으로 억제되는 것으로 관찰되었으며, Doxorubicin에 의해 상승되는 혈중 GOT 및 GPT 수치의 감소가 半夏瀉心湯 추출물 투여군에서 용량 의존성으로 관찰되었다.
3. Doxorubicin 투여에 의해 유발된 비장의 절대 및 상대 중량의 감소와 비장 위축이 半夏瀉心湯 추출물 투여에 의해 용량 의존성으로 억제되는 것으로 관찰되었다.

이상에서 Doxorubicin에 의해 유발된 체중 감소, 간장 및 비장의 중량증가와 변화와 같은 독성증상들이 半夏瀉心湯 추출물투여에 의해 용량 의존성으로 완화되므로, 半夏瀉心湯이 Doxorubicin에 의한 독성완화에 효과적일 것으로 생각된다.

## 參 考 文 獻

1. Sun, X., Zhou, Z., Kang, Y. J.. Attenuation of Doxorubicin chronic toxicity in metallothionein-overexpressing transgenic mouse heart. *Cancer Res.* 2001; 61:3382-3387.
2. Weiss, R. B.. The anthracyclines: will we ever find a better Doxorubicin Semin. *Oncol* 1992;19:670-86.
3. Steinberg, J. S., Cohen, A. J., Wasserman, A. G., Cohen, P., Ross, A. M.. Acute arrhythmogenicity of Doxorubicin administration. *Cancer* 1987;60:1213-8.
4. Steinherz, L. J., Steinherz, P. G., Tan, C. T., Heller, G., Murphy, M. L.. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *J. Am. Med. Assoc.* 1991; 266:1672-7.
5. Duncan, R., Coatsworth, J. K. and Burtles, S.. Preclinical toxicology of a novel polymeric antitumour agent. HEMA copolymer-Doxorubicin(PK1). *Hum. Exp. Toxicol* 1998;17:93-104.
6. 문구, 정병학, 김병주. 암, 동서의학결합치료2. 익산:원광대학교출판국;1998:233-4쪽
7. Saad, S. Y., Najjar, T. A., Al-Rikabi, A. C.. The preventive role of deferoxamine against acute Doxorubicin-induced cardiac, renal and

- hepatic toxicity in rats. *Pharmacol. Res.* 2001;43:211-8.
8. Kanter, P. M., Bullard, G. A., Pilkiewicz, F. G., Mayer, L. D., Cullis, P. R., Pavelic, Z. P.. Preclinical toxicology study of liposome encapsulated Doxorubicin(TLC D-99). comparison with Doxorubicin and empty liposome in mice and dogs. *In Vivo* 1993;7:85-95.
  9. Sacco, G., Bigioni, M., Evangelista, S., Goso, C., Manzini, S., Maggi, C. A.. Cardioprotective effects of zofenopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, on Doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat. *Eur. J. Pharmacol* 2001;414:71-8.
  10. Fahrig, R., Steinkamp-Zucht, A. and Schaefer, A.. Prevention of adriamycin-induced mdrl gene amplification and expression in mouse leukemia cells by simultaneous treatment with the anti-recombinogen bromovinyl-deoxyuridine. *Anticancer Drug Des.* 2000;15:307-12.
  11. 張熙一. 半邊蓮과 항암제의 B16-F0 melanoma cell에 대한 항종양 효과. 大田大學校 1994.
  12. 李峻溶. 抗癌生血湯이 Methotrexate로 유발된 부작용과 면역기능 저하에 미치는 영향. 大田大學校 1997.
  13. 郭桂豪. 少陰人補中益氣湯과 少陰人補中益氣湯加味方の 항암 효과 및 Cyclophosphamide 에 의한 부작용에 미치는 영향. 1996 大田大學校.
  14. 최달영, 김준기. 傷寒論解釋. 1. 서울:대성출판사;1995:228-30쪽
  15. 李克光. 金匱要略註釋. 1. 北京:人民衛生出版社;1989:486-7쪽
  16. Mass, A., Ramirez, L. H., Bindoula, G., Grillon, C., Wdzieczalk-Bakala, J., Raddassi, K., etc.. The tetrapeptide acetyl-N-Ser-Asp-Lys-Pro(Goralatide) protects from Doxorubicin-induced toxicity: improvement in mice survival and protection of bone marrow stem cells and progenitors. *Blood* 1998;91:441-9.
  17. 고문사 편집부. 임상검사법제요. 서울:고문사;1989:678-692쪽
  18. 徐滿正. 최신헌료위암. 서울:고려의학;1991:485쪽
  19. 홍사석. 이우주의 약리학강의. 서울:선일문화사;1990:602쪽
  20. Ranson, M. R., Cheeseman, S., White, S., Maqrgison, J.. Caelyx(stealyh lipomal Doxorubicin) in the treatment of advanced breast cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2001;37:115-20.
  21. Neale, M. H., Lamont, A., Hindley, A., Kurbacher, C. M. and Cree, I. A.. The ex vivo effect of high concentration of Doxorubicin on recurrent ovarian carcinoma. *Anticancer Drugs.* 2000;11:865-71.
  22. 朴治洙. 半夏瀉心湯의 효능에 관한 실험적 연구. 慶熙大學校 1999.
  23. 복진우. 半夏瀉心湯과 cimetidine의 병용투여가 흰쥐의 위궤양에 미치는 영향. 전주우석대학교 1997.
  24. 조남수. 半夏瀉心湯 및 半夏瀉心湯加赤石脂가 實驗的 胃潰瘍에 미치는 영향. 圓光大學校 1984.
  25. 全國韓醫科大學 本草學教室. 本草學. 3. 서울:永林社 1995:178-81, 334-5, 448-9, 531-3, 540-3.
  26. 李尙仁, 金東傑, 金永坂, 盧昇鉉, 朴宣東, 李暎鍾, 周榮丞. 방제학. 서울:영림사;

- 1994;100:2쪽
27. Herman, E. H., Zhang, J., Chadwick, D. P. and Ferrans, V. J.. Comparison of the protective effects of amifostine and dexrazoxane against the toxicity of Doxorubicin in spontaneously hypertensive rats. *Cancer Chemoth. Pharmacol* 2000;45:329-34.
  28. Danesi, R., de Tacca, M., Bernardini, C., Penco, S.. Exogenous Doxorubicin induces cardiotoxic effects in the rats. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1987;23:907-13.
  29. Wahab, M. H., Akoul, E. S., Abdel-Aziz, A. A.. Modulatory effects of melatonin and vitamin E on doxorubicin-induced cardiotoxicity in Ehrlich ascites carcinoma-bearing mice. *Tumori* 2000;86:167-2.
  30. Goodwin, S. C., Bittner, C. A., Peterson, C. L. and Wong G.. Single-dosed toxicity study of hepatic intra-arterial infusion of Doxorubicin coupled to a novel magnetically targeted drug carrier. *Toxicol. Sci.* 2001;60:177-83.
  31. Kimura, T., Fujita I., Itoh, N., Muto, N., Nakanishi, T., Takahashi, K., etc.. Metallothionein act as a cytoprotectant against Doxorubicin toxicity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000;92:299-302.
  32. Bagchi, D., Bagchi, M., Hassoun, E. A., Kelly, J., Stohs, S. J.. Adriamycin-induced hepatic and myocardial lipid peroxidation and DNA damage, and enhanced excretion of urinary lipid metabolites in rats. *Toxicology* 1995;95:1-9.
  33. Powell, S. R., Chevion, M.. The effect of chronic administration of Doxorubicin on the rat cardiac and hepatic glutathion redox system. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1991;74:273-86.
  34. Brenner, D. E., Anthony, L. B., Halter, S., Harris, N. L., Collins, J. C. Hande, K. R. etc.. Effect of allyl alcohol-induced sublethal hepatic damage upon Doxorubicin metabolism and toxicity in the rabbit. *Cancer Res.* 1997;47:3259-65.
  35. Larroquette, C. A., Hortobagyi, G. N., Buzdar, A. U., Holmes, F. A.. Subclinical hepatic toxicity during combination chemotherapy for breast cancer. *J. A. M. A.*, 1986;256:2988-90.
  36. Aviles, A., Herrera, J., Ramos, E., Ambriz, R., Aguirre, J. Pizzuto, J.. Hepatic injury during Doxorubicin therapy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1984;108:912-3.
  37. Sreter, I., Kiss, A., Cornides, A., Vereckei, A., Toncsev, H., Feher, J.. Inhibition of Doxorubicin-induced liver toxicity by a new dihydroquinoline type antioxidant. *Acta. Physiol. Hung.* 1985;64:431-5.
  38. Willard, M. D.. Small animal clinical diagnosis by laboratory methods. 1. Philadelphia:Saunders 1989.
  39. Sheng, Y., Pero, R. W. and Wagner, H.. Treatment of chemotherapy-induced leukopenia in a rat model with aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. *Phytomedicine* 2000;7:137-43.
  40. Comereski, C. R., Peden, W. M., Davidson, T. J., Warner, G. L., Hirth, R. S., Frantz, J. D.. BR96-Doxorubicin conjugate(BMS-182248) versus Doxorubicin: a comparative toxicity assessment in rats. *Toxicol. Pathol.* 1994;22:473-88.