

## 녹혈의 화학요법 항암제 부작용 억제 효능

김한섭<sup>1</sup> · 홍순복<sup>2</sup> · 성현제<sup>3</sup> · 문근아<sup>2</sup> · 윤유식<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>백운당한의원, <sup>2</sup>한국한의학연구원 의료연구부, <sup>3</sup>세명대학교 한의과대학

### Effect of Deer Blood on Reduction of the Side Effects of Chemotherapeutic Drugs.

Han Seob Kim<sup>1</sup>, Soon Bok Hong<sup>2</sup>, Hyun Jea Sung<sup>3</sup>, Geun Ah Moon<sup>2</sup>, and Yoosik Yoon<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Baek Woon Dang Oriental Clinic, Seoul 130-072, Korea

<sup>2</sup>Dept. of Medical R&D, Korea Institute of Oriental Medicine, Seoul 135-100, Korea

<sup>3</sup>College of Oriental Medicine, Semyung University, Jecheon 390-711, Korea

**Abstract** – Many chemotherapeutic drugs were developed and contributed to the increase of cure rate of cancer, however severe side effect of these drugs is a major cause of poor quality of life of cancer patients. Effect of deer blood on cancer therapy was investigated in mouse tumor model. Deer blood itself was shown to have mild antitumor activity. However it has significant effect on the reduction of the side effects of chemotherapy. Deer blood recovered the reduction of WBC and platelet (myelotoxicity) during fluorouracil chemotherapy. Deer Blood also recovered the increase of serum blood urea nitrogen (BUN; indicator of renal toxicity) and increase of serum amylase activity (AMY; indicator of pancreatic toxicity) almost to the control level during cisplatin chemotherapy. Fluorouracil and cisplatin are major chemotherapeutic drugs which are currently used in clinical cancer therapy, and the results strongly suggest that deer blood can be used for reducing the side effects and improving the quality of life during chemotherapy of cancer patients.

**Key words** – Deer blood, Side effect, Fluorouracil, Cisplatin, Chemotherapy

수십 년 전부터 많은 우수한 화학요법 항암제 및 항암요법이 개발되어 암의 치료율이 많이 향상되었으나 암세포의 제거에 만 초점을 맞춘 기존 암치료법은 환자의 삶의 질 저하라는 큰 문제를 야기하여 최근에는 화학요법 및 방사선요법의 부작용으로 인한 삶의 질 저하를 개선해야 할 필요성이 시급히 대두되고 있다.

화학요법제가 다른 약물과 비교하여 갖는 가장 중요한 특징은 유효농도에서 일반적으로 심각한 부작용이 함께 나타난다는 점이다. 대부분의 항암제에 공통되는 급성 부작용으로는 조혈기능 억제 (백혈구 감소, 혈소판 감소, 빈혈), 메스꺼움 및 구토, 점막 궤양, 탈모증 등이 있다. 이러한 부작용들은 화학요법제들이 암세포와 활발하게 자라는 정상세포(골수조혈세포 및 점막, 피부, 모근의 상피세포)에 구별됨이 없이 작용하기 때문이다.<sup>1)</sup>

Pyrimidine 대사 저해제인 fluorouracil(FU)는 1957년 최초

로 합성되었으며 아직까지도 임상에서 널리 쓰이고 있다.<sup>2)</sup> 암세포 내에서 활성 nucleotide로 전환되어 thymidylate synthetase를 억제함으로써 세포의 DNA 합성을 저해하는 항암제인 FU는 유방암, 대장암, 직장암, 위암, 췌장암, 식도암, 간암, 두경부암, 방광암에 임상적으로 광범위하게 쓰이며 피부암에도 국소적으로 사용되고 있다. 조혈독성이 용량제한적(dose-limiting) 부작용으로 알려져 있다. 그 밖의 부작용으로는 심각한 위염, 식도염, 직장염, 설사 등의 소화기계 부작용이 강하며 또한 피부의 색소과다증도 종종 보고되고 있다.<sup>3)</sup>

백금착화합물로서 알킬화제인 cisplatin (cis-platinum diamine dichloride; CDDP)은 고환암, 난소암, 방광암, 뇌, 부신피질, 유방, 자궁, 자궁경부, 자궁내막, 머리, 목, 식도, 폐, 피부, 전립선, 위, 뼈, 임파선, 영양세포(trophoblast)의 종양에 광범위하게 이용되고 있다. 특징적인 부작용으로 급성의 때로는 회복 불가능한 신장손상이 초래되므로 환자에게 충분한 수분공급과 배설이 수행되어야 한다. 그 밖의 부작

\*교신저자(E-mail) : ysoon@kiom.re.kr  
(FAX) : 82-2-3447-1994

용으로는 백혈구감소증, 혈소판 감소증, 빈혈 등의 조혈계 부작용, 메스꺼움, 구토, 식욕부진, 설사 등의 소화기계 부작용, 신장독성, 간독성, 신경계 부작용, 청력손상 등이 알려져 있다.<sup>4)</sup>

위와 같이 심각한 화학요법 부작용에 대한 대책으로 수년 전부터 동양의학의 활용이 제시되고 있다. 우리나라에서는 한약재 가운데 가장 귀중한 보혈강장제로 녹용이 많이 이용되고 있고, 또한 조혈작용, 면역조절작용에 대한 연구도 보고되어 있다.<sup>5,6)</sup> 최근에는 녹용에 대한 많은 연구와 함께 녹혈(deer blood)에 대한 관심도 일고 있다. 녹혈이란 녹각이 탈락한 후 새로운 발이 성장하기 시작한 후 2~3개월내 뿔(녹용)을 절각하였을 때 절각된 뿔 뿌리면에서 흘러나오는 혈액을 말한다. 녹혈은 민간요법으로 오래전부터 보혈, 강장식품으로 사용해왔으며, 허한 것을 보하고 허리가 아픈 것을 멎게하며, 폐위로 피를 토하는 것과 붕루와 대하를 치료한다고 동의보감<sup>7)</sup>에 나와 있다. 또한 녹혈이 혈을 움직이게하고, 어혈을 제거하며 조혈작용을 한다고 기록되어 있다.<sup>8)</sup> 그러나 녹혈은 민간에서 활발히 사용되고 있는것에 비해 학술적인 연구결과는 아주 적다. 1998년 박<sup>9)</sup>등에 의해 녹혈이 cyclophosphamide에 의해 유발된 악성빈혈에서 조혈기능과 대사기능을 촉진시킨다는 연구결과가 녹혈에 대하여 발표된 유일한 학술논문인 상황이다. 박 등은 cyclophosphamide를 처리하여 골수부전을 유도한 흰쥐에 녹혈을 경구투여하였을 때 백혈구 및 혈소판이 증가함으로써 골수부전이 회복됨을 보이고 혈청내의 단백질과 알부민 함량이 증가함으로써 신체기관의 대사기능도 증가함을 보고하였다. 위와 같은 녹혈의 생리조절 효능을 적용하기에 가장 적합한 적응증은 항암제 부작용으로 인한 골수부전과 대사기능억제라고 볼 수 있으므로 본 연구에서는 현재 임상암치료에서 가장 빈번하게 활용되는 화학요법제인 FU와 CDDP의 특징적인 부작용인 조혈기능억제와 신장기능억제에 미치는 녹혈의 효능을 알아보고자 흑색종 마우스 실험 모델을 이용하여 조혈독성과 신장독성의 억제능을 측정하였다.

## 재료 및 방법

**시약** - CDDP와 FU는 sigma chemical Co. (St. Louis, MO, USA)로부터 구입한 것을 사용 직전에 0.9% saline에 녹여서 사용하였다.

**세포배양** - 본 연구에서 사용된 B16-BL6 melanoma 세포주는 MD Anderson Cancer Center(Texas, USA)의 I.J. Fidler 박사로부터 제공받았고, 5% fetal bovine serum을 포함한 DMEM 배지에서 배양했으며, passage number가 30회 이내의 것을 사용하였다.

**실험동물** - 4주령 된 C57BL/6 mouse 수컷을 대한바이오텍(충북 음성)로부터 구입하여 1주일간 동물 사육실 환경에 순응시킨 후 항암효능 및 항암제 부작용 억제효능 실험에 사용하였다.

**녹혈 시료의 조제** - 녹혈은 국내 사슴농원에서 사슴에게서 녹용을 베어낸 후 흘러나오는 혈액을 실험용 비커에 수집하였다. 이것을  $-20^{\circ}\text{C}$ 에서 24시간 얼린 후  $-70^{\circ}\text{C}$ 로 옮겨 24시간 냉동시켰다. 저온 냉동된 녹혈액을 동결건조기(일신, Bondiro)를 이용하여  $-55^{\circ}\text{C}$ , 10 mTorr의 조건에서 수분을 완전히 제거하였다. 이렇게 얻어진 녹혈성분 덩어리를 뿔아 가루로 만들어 밀봉된 tube에 넣어 흡습제(실리카겔)와 함께  $-20^{\circ}\text{C}$ 에 보관하였다. 녹혈 352.6 g을 동결 건조하여 동결 건조분말 67.58 g을 얻어 수율은 19.2%였다.

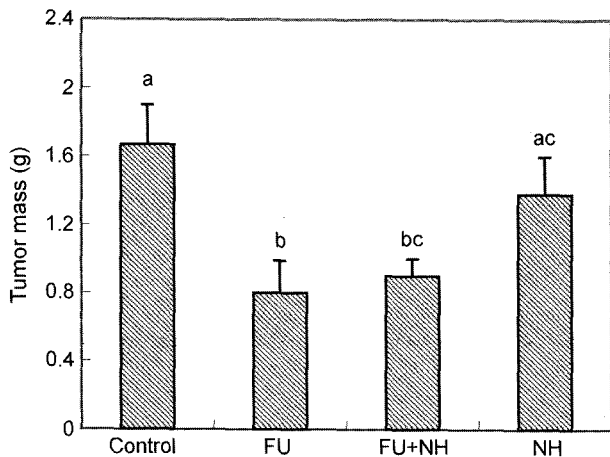
**화학항암제 부작용 억제효과 측정** - 현재 임상적으로 가장 널리 쓰이는 항암제들인 CDDP와 FU의 부작용 억제 효능을 Sugiyama<sup>10)</sup>의 방법을 변형하여 다음과 같이 측정하였다.

**실험동물의 처리** - 각각의 실험군은 10마리로 구성되었다. C57BL/6 마우스를 대조군, 실험군으로 나누고 오른쪽 옆구리의 털을 깎은 후, B16-BL6 melanoma 세포를 한 마리당  $5 \times 10^5$  cell 씩 0.1 ml의 부피로 피하에 주사하였다. 7일 후 뚜렷한 종양이 피부에 형성된 것을 보고 각각의 마우스에 zonde를 사용하여 녹혈을 경구투여하면서 2 mg/kg의 CDDP 또는 35 mg/kg의 FU를 매일 1회씩 복강 투여하였다. 이렇게 4일간 처리한 후 2일간은 녹혈만을 투여하였다. 녹혈은 매일 500 mg/kg의 용량으로 oral zonde를 사용하여 경구투여 하였다. 하루 동안 절식시키고 7일째 되는 날 마우스의 무게를 재고 마취시킨 후 심장으로부터 채혈하여 1.4% K<sub>2</sub>EDTA 용액이 소량 담긴 tube에 혈액을 받았다. 비장을 비롯한 장기무게와 종양의 무게를 측정하였다.

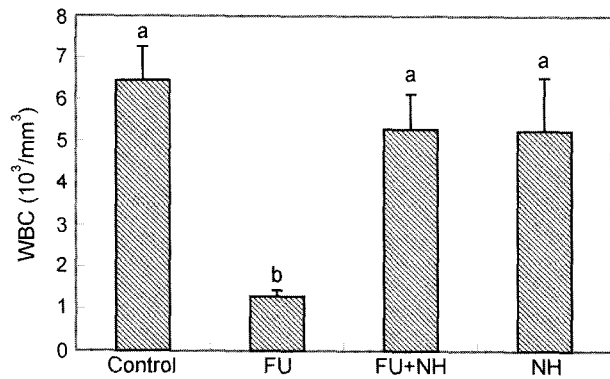
**혈구분석** - Coulter counter (Coulter cooperation, USA)를 사용하여 적혈구(RBC), 백혈구(WBC), 혈소판(PLT)를 측정하였다.

**혈액생화학 분석** - 혈구분석이 끝난 혈액을 5,000 rpm으로 5분간 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 상층액을 새로운 tube로 옮기고 10,000 rpm으로 2분간 다시 원심분리하여 혈장중의 세포를 완전히 제거하였다. 이렇게 얻어진 혈장을  $-20^{\circ}\text{C}$ 에 저장하였다가 생화학분석에 사용하였다. 생화학 분석기(Synchron CX, Coulter, USA)를 사용하여 간기능(GPT), 신장기능(blood urea nitrogen; BUN), 심장/근육기능(CK), 췌장기능(amylase; AMY) 등을 측정하였다.

**통계처리** - SPSS 프로그램(윈도우용 7.5)을 사용하여 일원배치 분산분석과 사후검정으로서 LSD test에 의해 수행되었다.



**Fig. 1.** Effect of deer blood (NH) on antitumor activity of fluorouracil (FU). Each column stands for Mean±s.e.m. Columns marked with different alphabet are statically different by One-Way ANOVA with post hoc. LSD test (P<0.05).



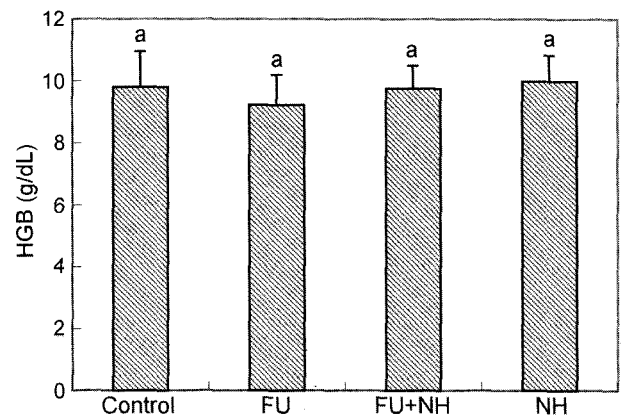
**Fig. 2.** Effect of deer blood (NH) on blood WBC reduction induced by fluorouracil (FU). Each column stands for Mean±s.e.m. Columns marked with different alphabet are statically different by One-Way ANOVA with post hoc. LSD test (P<0.05).

### 결과 및 고찰

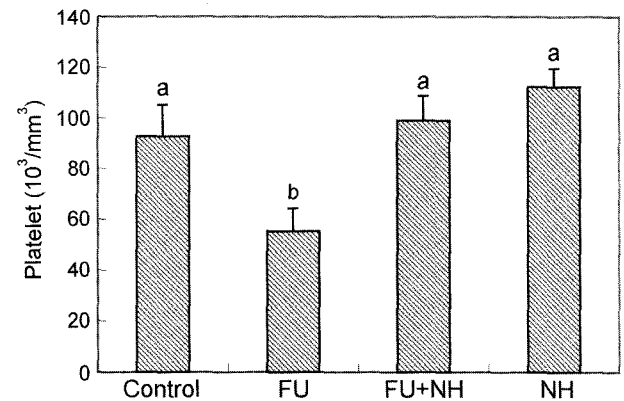
#### Fluorouracil(FU)의 부작용 억제효과

**항암효능에 미치는 영향** - 암크기를 측정한 결과 FU 단독투여의 경우 약 52%의 암성장 억제를 나타내었으며, FU와 녹혈을 병용투여한 경우에 있어서도 FU 단독 투여시와 같은 활성을 보여 녹혈이 FU의 항암효능에 영향이 없음을 보여주었다(Fig. 1). 녹혈 단독투여의 경우에는 암 크기가 대조군 보다 약간 줄어드는 경향은 있었으나 통계적인 유의성이 없었다.

**조혈독성에 미치는 영향** - FU의 단독투여는 백혈구 수치를 대조군의 20% 수준까지 감소시켰으나 FU와 녹혈을 병용투여한 경우에는 백혈구 수치가 대조군 수준으로 회복되었다(Fig. 2). 녹혈의 단독투여는 백혈구 수치에 의미있는



**Fig. 3.** Effect of deer blood (NH) on blood hemoglobin (HGB). Each column stands for Mean±s.e.m. Columns marked with different alphabet are statically different by One-Way ANOVA with post hoc. LSD test (P<0.05).



**Fig. 4.** Effect of deer blood (NH) on blood platelet (PLT). Each column stands for Mean±s.e.m. Columns marked with different alphabet are statically different by One-Way ANOVA with post hoc. LSD test (P<0.05).

영향을 주지 않았다. 헤모글로빈 수치에 있어서는 FU 투여시에 약간 감소하였고 FU/녹혈 병용 투여시 회복되었으나 통계적으로 의미있는 변화가 보이지 않았다(Fig. 3). 혈소판 수치에 있어서 FU 단독투여는 대조군의 약 60%까지 감소시켰으나, FU/녹혈 병용투여시는 대조군 수준으로 회복되었다. 녹혈 단독투여시는 대조군에 비해 혈소판 수치가 약간 상승되었으나 통계적인 유의성은 없었다(Fig. 4). 본 결과는 녹혈이 FU의 조혈독성인 혈중 백혈구 및 혈소판의 감소를 대조군 수준으로 회복됨을 보여주고 있으며 박<sup>9)</sup> 등이 보고한 녹혈이 cyclophosphamide로 유도된 악성빈혈에 있어서 조혈기능을 촉진시킨다는 연구결과와 비교하여 불 때 조혈독성을 유도하는 여러 가지 화학물질에 대하여 녹혈은 회복효능을 보임을 제시하고 있다.

또한 녹혈이 FU의 항암효능을 유지하면서 부작용만을 억제함을 볼 때 녹혈의 성분들이 FU에 흡착하여서 작용을 방

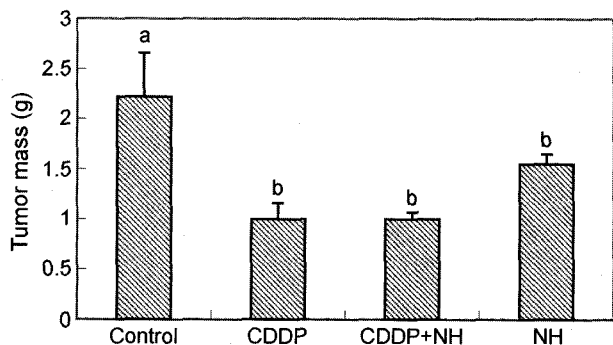


Fig. 5. Effect of deer blood (NH) on antitumor activity of cisplatin (CDDP). Each column stands for Mean±s.e.m. Columns marked with different alphabet are statically different by One-Way ANOVA with post hoc. LSD test (P<0.05).

해하거나 배설을 촉진하는 것이 아닌 골수조혈기능을 특이적으로 증진시키는 인자가 녹혈에 포함되어 있다고 생각되어 진다.

Cisplatin (CDDP)의 부작용 억제효과

**항암효능에 미치는 영향** - 종양의 크기는 CDDP 단독 투여시 대조군의 45%까지 감소하였고, CDDP/녹혈 병용처리 군에는 CDDP 단독 투여군과 차이를 보이지 않아서 녹혈은 CDDP의 항암효능에 영향을 미치지 않음이 판명되었다(Fig. 5). 녹혈만을 단독으로 투여한 경우에도 통계적으로 의미 있는 항암효과가 나왔으나 효과의 세기는 CDDP에 미치지 못하였다.

**CDDP의 신장독성에 미치는 영향** - 여러 화학요법제의 부작용중 신장독성은 CDDP의 특징적인 부작용으로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 본 실험에서는 신장기능의 지표로 쓰이는 blood urea nitrogen(BUN) 수치를 측정하였다. BUN은 혈액중의 urea에 포함된 질소로 혈중 비단백질성 질소의 50%를 차지 하며 급성노세관괴사, 급성사구체신염, 만성사구체신염 말기, 신경화증 말기, 다발성낭포신, 아미로이드신, 양측 신수종 말기 등의 경우에 증가한다고 알려져 있다.<sup>11)</sup> 대조군에 비하여 CDDP 투여군의 경우 BUN 수치의 450% 증가가 관찰되어 신장독성이 심각함이 확인되었다(Fig. 6). CDDP/녹혈 군은 대조군과 유의적 차이가 없는 BUN 수치를 보였다. 이는 녹혈이 CDDP의 신장 독성을 거의 완전히 억제함을 보여주고 있다. 녹혈 단독 투여시의 BUN 수치는 대조군과 일치하여 녹혈은 자체적인 신장독성이 없음을 나타내고 있다.

**CDDP의 췌장독성에 미치는 영향** - 혈중 amylase (AMY) 활성은 췌장기능 이상 시 상승한다고 알려져 있다. 췌장기능에 장애가 있을 경우 AMY를 비롯한 소화효소가 십이지장으로 배출되는 양이 감소되고 혈중으로 이탈하여

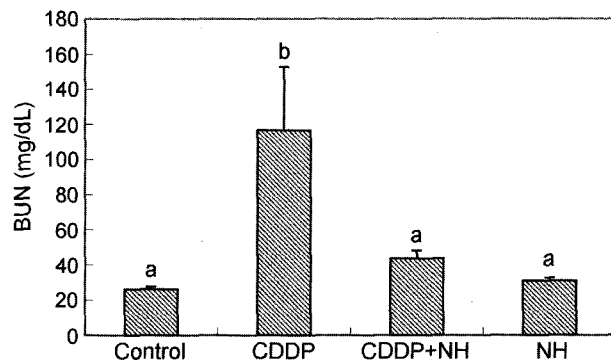


Fig. 6. Effect of deer blood (NH) on the increase of serum BUN induced by cisplatin (CDDP). Each column stands for Mean±s.e.m. Columns marked with different alphabet are statically different by One-Way ANOVA with post hoc. LSD test (P<0.05).

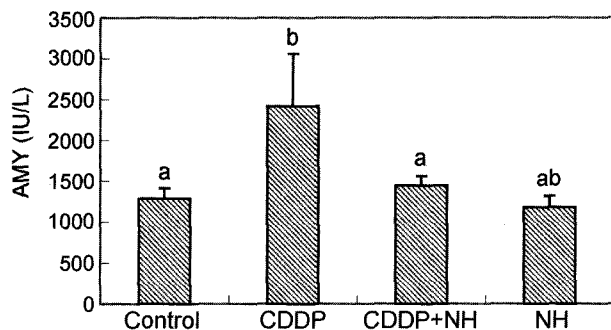


Fig. 7. Effect of deer blood (NH) on the increase of serum AMY induced by cisplatin (CDDP). Each column stands for Mean±s.e.m. Columns marked with different alphabet are statically different by One-Way ANOVA with post hoc. LSD test (P<0.05).

혈액 및 뇨중의 효소량이 증가한다고 알려져 있다.<sup>11)</sup> Fig. 7의 결과는 AMY 수치가 CDDP 투여군에서 대조군의 2배 가까이 증가하여 CDDP에 의한 췌장기능 손상을 제시하고 있다. CDDP/녹혈 군에서는 AMY 수치가 대조군에 가깝게 회복되었다. 녹혈 군은 대조군과 동일한 수치를 보여 녹혈 자체의 췌장독성은 없는 것으로 관찰되었다. 박<sup>9)</sup>등은 녹혈을 투여한 흰쥐에서 혈청 단백질과 알부민이 증가하여 대사가 활성화됨을 보고하였으나 이는 간기능과 관련된 지표이고 신장기능 및 췌장기능과 관련되어서는 보고된 바가 없다. 따라서 본 연구결과에서 나타난 녹혈의 신장 및 췌장기능 보호 효과를 볼 때 녹혈이 간, 신장, 췌장 등 여러 신체기관의 기능에 대한 전반적인 보호효과를 보인다고 생각할 수 있으나 추가적인 연구가 필요하다.

녹혈에는 단백질, 탄수화물, 지질, 철분 등의 일반적인 영양소 이외에 녹용의 성장을 촉진하는 여러 성장인자들이 포함되어 있으며 녹혈을 경구투여하였을 때 분자량이 작은 이

들 성장인자들이 소화관내에서 분해되지 않고, 체내에 들어와 생체내의 여러 세포에 작용하여 유용한 생리작용을 촉진한다고 사료된다.

## 결 론

본 연구에서는 녹혈이 화학항암제 FU와 CDDP의 가장 심각하고, 특징적인 부작용인 조혈독성과 신장독성을 뚜렷하게 억제함이 관찰되었다. 녹혈은 FU의 조혈독성으로 인한 백혈구 및 혈소판 감소를 억제하였고, 또한 CDDP에 의한 혈중 BUN과 AMY의 상승을 뚜렷이 억제하였다. 녹혈은 FU와 CDDP의 항암효과인 암키 감소에는 영향을 미치지 않았으며, 녹혈자체의 부작용은 발견되지 않았다. 따라서 녹혈은 화학요법의 항암효과는 유지하면서 부작용만을 선별적으로 억제하므로 향후 임상 암치료에 활용가능성이 높다.

## 인용문헌

1. Skeel, R.T. and Ganz, P.A. (1999) Systematic assessment of the patient with cancer and long-term medical complications of treatment. In Skeel, R.T. (ed.), Handbook of cancer chemotherapy, 34-55. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
2. Duschinsky, R., Plevin, E. and Heidelberg, C. (1957) The synthesis of 5-fluorouracil. *J. Am. Chem. Soc.* **79**: 4559-4560.
3. Skeel, R.T. (1999) Antineoplastic drugs and biological response modifiers. In Skeel, R.T. (ed.), Handbook of cancer chemotherapy, 108-109. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
4. Skeel, R.T. (1999) Antineoplastic drugs and biological response modifiers. In Skeel, R.T. (ed.), Handbook of cancer chemotherapy, 89-91. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.
5. 최평낙, 김광호(1987) 녹각이 methotrezate로 유발된 면역저하에 미치는 영향. *경희한의대 논문집* **10**: 589-604.
6. 김현식, 허인희, 이상준, 안형수(1994) 녹각추출액의 면역학적 특성에 관한 연구. *약학회지* **38**: 806-813.
7. 허준(1613) *대역 동의보감*. p.1840. 범인문화사, 서울.
8. 신문풍출판공사(1971) *신편 중약대사전*. p.1927. 신문풍출판공사, 북경.
9. 박갑주, 홍순복, 김은혜, 마진열, 은영아, 김한섭(1998) 녹혈이 cyclophosphamide로 유도된 악성빈혈의 조혈기능 촉진에 미치는 영향. *Kor. J. Pharmacogn.* **29**(4): 283-292.
10. Sugiyama, K., Ueda, H., Ichio, Y., and Yokota, M. (1995) Improvement of cisplatin toxicity and lethality by Juzen-taiho-to in mice. *Biol. Pharm. Bull.* **18**(1): 53-58.
11. 金井 泉, 金井 正光(1993) 임상검사법체요. 고문사, 서울.

(2003년 3월 19일 접수)