

한방조성물의 Fluorouracil 조혈독성 억제 효능 및 안전성 연구

문근아 · 성현제¹ · 윤유식*

한국한의학연구원, ¹세명대학교 충주한방병원

Study on the Safety and Efficacy of an Oriental Herbal Composition for the Reduction of Hematopoietic Toxicity of Fluorouracil

Geun Ah Moon, Hyun Jea Sung¹, and Yoosik Yoon*

Korea Institute of Oriental Medicine, Daejeon 305-811, Korea

¹Choongju Oriental Hospital, School of Oriental Medicine, Semyung University, Choongju 380-080, Korea

Abstract – This study was conducted to investigate the safety and efficacy of an oriental herbal composition, Kamihonghwatang(KH-19), for the reduction of the side effects of chemotherapeutic drug. KH-19 prevented the reduction of white blood cells including lymphocytes, monocytes and eosinophiles in C57BL/6 mice injected with fluorouracil, a commonly used anticancer drug. KH-19 also prevented the reduction of cell densities in bone marrow and spleen of fluorouracil-injected mice. To evaluate the safety of KH-19, single-dose toxicity test was conducted using SD rats. No dead animal was found and the minimum lethal dose of KH-19 was more than 5000 mg/kg.

Key words – Herbal composition, Hematopoietic toxicity, Fluorouracil, Safety test, Efficacy test

암의 치료에는 일반적으로 외과적수술, 방사선요법, 화학요법이 가장 많이 활용하고 있으나 이중 방사선 요법과 화학요법의 독성 및 부작용으로 인한 환자의 삶의 질 저하 문제가 심각한 상황이며, 이는 현재의 치료법이 정상세포와 암세포를 선택적으로 명확히 구분하여 치료하지 못하기 때문이다.¹⁾ 방사선 요법 또는 화학요법은 암세포에만 선택적으로 작용하는 것이 아니라 정상세포, 특히 세포분열이 활발한 골수조직, 위장점막조직 등에 손상을 입히기 때문에, 가장 빈도가 높은 부작용으로 골수조혈장애, 위장장애, 탈모증 등의 부작용을 수반한다. 최근에는 화학요법과 방사선요법의 부작용을 감소시키고 암치료를 높이기 위한 방법으로 한약에 대한 관심이 증대되어 동서의학의 결합에 의한 치료법이 활발하게 연구되고 있다.²⁾

항암제 및 방사선의 부작용을 한방병리학적으로 분석해 보면, 한의학에서는 골수조혈 작용을 주로 정(精)과 혈(血)의 작용으로 인식하고 있다. 정은 타고난 신장(腎臟)의 기능과 후천적인 영양이 결합하고 변화되어 인체를 구성하고 생명활동을 유지하는 가장 기본적인 물질이며, 혈은 음식의 정미로운 성분이 소화 흡수 작용을 통하여 생성된 것으로

인체의 오장육부, 피부근골 등에 영양을 보급하는 작용이 있다. 신(腎)은 선천적으로 타고 나는 근본으로 정을 저장하고 있는데, 신정(腎精)이 충분하면 혈도 왕성해지며 또한 신정은 기(氣)의 물질적 기초가 된다. 그러므로 골수조혈 장애로 나타나는 혈구감소등의 증상들의 병리는, 화학요법 시(時)에 신의 정을 저장하는 기능과 간의 혈을 저장하는 기능이 감소되거나 소실되어, 혈 중 백혈구, 적혈구, 혈소판의 감소가 일어나고 이에 따라 감염 및 출혈 등이 발생하게 되는 것이다. 항암제의 부작용으로 나타나는 탈모증은 신정(腎精)이 충분하지 못하고 간혈(肝血)이 부족해서 나타나는 것이라 볼 수 있다. 소화기장애로 나타나는 식욕부진, 오심구토, 설사, 복부의 더부룩함 및 복통과 같은 증상들은 비위(脾胃) 기능의 실조로 인한 것이라고 볼 수 있다.³⁻⁵⁾

수술, 화학, 방사선 등의 암치료법을 시행할 때, 정기를 돕구는 한약을 배합 응용하면 수술, 화학, 방사선 등의 요법을 공법(攻法) 또는 거사법(祛邪法-사기를 제거하는 방법)으로 활용하면서, 익기양음(기와 수분을 보하는 방법), 보혈은양(혈액과 양기를 보하는 방법) 등의 한의학적인 요법을 부정법(扶正法-정기를 보하는 방법)으로 사용하여 치료율을 높이면서 부작용을 낮출수 있다.⁶⁾ 최근 화학 및 방사선 요법의 부작용 억제에 효과가 있는 한약들의 효능이 적지 않게

*교신저자(E-mail) : ysyoon2@kiom.re.kr
(FAX) : 042-863-9464

Table I. The composition of KH-19

	Scientific name	(g)
熟地黄	<i>Rehmannia glutinosa</i> Liboschitz var. <i>purpurea</i> Makino (Scrophulariaceae)	133
當歸	<i>Angelica gigas</i> Nakai (Umbelliferae)	100
川芎	<i>Cnidium officinale</i> Makino (Umbelliferae)	100
芍藥	<i>Paeonia lactiflora</i> Pallas (Paeoniaceae)	100
山茱萸	<i>Cornus officinalis</i> Siebold et Zuccarini (Cornaceae)	67
牡丹皮	<i>Paeonia suffruticosa</i> Andrews (Paeoniaceae)	33
枸杞子	<i>Lycium chinense</i> Miller (Solanaceae)	33
紅花	<i>Carthamus tinctorius</i> Linn (Compositae)	13
甘草	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fischer (Leguminosae)	20
Sum		599

증명되고 있는데 특히 부정배본(扶正培本)의 약재들이 효과가 뚜렷하다.⁷⁾

가미홍화탕(KH-19)는 항암요법으로 야기된 혈액의 부족을 치료하고 간장과 신장을 보하는 한약재인 숙지황, 당귀, 천궁, 백작약, 산수유, 구기자, 목단피, 홍화, 감초를 조합하여 항암 치료로 저하된 체력과 원기를 회복하는데 도움을 주는 처방으로 만들어졌다.⁸⁻¹²⁾ 본 연구에서는 항암제의 부작용을 억제하기 위한 KH-19의 효력과 안전성 시험을 수행하였다.

재료 및 연구방법

시료의 조제

KH-19는 Table I과 같이 구성된 한약재에 정제수 5400 ml를 가하여 95°C의 온도에서 환류추출기를 이용하여 6시간 가온 추출한 다음 200메쉬 체로 여과하고 75°C에서 진공 농축하여 얻었다. 이 추출 및 농축방법을 10회 반복하여 추출액을 모아 혼합하였다. KH-19의 고형분함량은 53.24%이었고, 건조엑스로서의 수득율은 25.01%이었다.

Fluorouracil 부작용 억제 효력시험

실험동물구성 및 시료투여 - 4주령된 C57BL/6 마우스 수컷을 대한 바이오링크(충북 음성)로부터 구입하여 1주일간 동물 사육실 환경에 순응시킨 후 항암제 부작용억제 효능시험에 사용하였다. 각 실험에서 마우스를 정상 대조군(Normal), 항암제처리 대조군(Control), KH-19 0.3X(인간용량대비) 투여군, KH-19 1X 투여군, KH-19 5X 투여군, 양성대조물질 thymomodulin 1X 투여군, thymomodulin 5X 투여군 등 7개 그룹으로 나누어 실험을 수행하였다. KH-19은 각각 0.1 g/kg(0.3X 투여군), 0.3 g/kg(1X 투여군), 1.5 g/kg(5X 투여군)의 용량으로 투여하였으며 양성대조군은 현재

전문약품으로 시판되는 thymomodulin (상품명 로이콘, (주)에이치팜)을 인간용량을 대비하여 1X(0.5 ml/kg) 및 5X(2.5 ml/kg)으로 투여하였다. 시료 투여는 증류수에 녹여 100 ul씩 경구로 매일 1일 1회 시행하였으며, 항암제처리 1주일 전부터 투여를 시작하여 항암제 처리후 1주일간 투여를 계속하였다.

항암제 처리 - 정상 대조군을 제외한 그룹은 시료 투여 시작 후 1주째에 임상에서 빈용되는 항암제 fluorouracil(FU)를 복강주사하였다. FU의 용량은 항암효과가 유효한 용량을 예비 실험을 통하여 결정하였으며 200 mg/kg으로 하였다. FU는 사용직전에 Saline에 녹여서 마우스당 400 ul씩 복강 주사하였다.

혈액지표 및 조직검사 - 항암제 투여후 1주째에 마우스의 심장에서 혈액을 채취하여 혈액내의 혈소판수, 적혈구수, 헤모글로빈, 백혈구수, 림프구, 단핵구, 호산구 등의 혈액 지표를 측정하였다. 혈액지표의 측정은 ADVIA 120 Hematology System (Bayer, USA)을 이용하여 측정하였다. 골수 및 비장 조직 관찰을 위해서 대퇴부 뼈와 비장을 떼어내어 10% formalin 고정액에 담가 2-3일간 고정시켰다. 고정된 골조직은 염산을 주성분으로 한 Calci-clear Rapid (Pational Diagnostics, UK) 용액에 12시간 담가 탈회과정을 거쳤다. 고정된 비장조직과 탈회된 골조직을 4 um 두께의 paraffin 조직절편으로 제작하였다. 조직절편을 Hematoxylin-Eosin 염색하여 광학현미경으로 관찰하고 형상분석프로그램(IMT(VT) - Morphology, USA)으로 유헤세포 밀도를 측정하였다.

급성 독성 시험

본 시험은 식품의약품안전청 고시 제 1999-61호 (1999년 12월 22일) '의약품등의 독성시험기준'과 식품의약품안전청 고시 제 2000-63호 (2000년 12월 11일) '비임상시험관리기

준'을 참조하여 실시하였다.

시험계 - 7주령된 SD(Sprague-Dawley) 계통의 특정병원균 부재(SPF) 랫드를 (주)샘타코(경기도 오산시)에서 암수 각각 32마리씩 구입하였다. 1주간의 적응기를 둔 다음 적정 체중의 SD 랫드를 암수 각각 15마리씩 실험에 투입하였다. 본 시험에 사용된 랫드는 독성시험에 적당한 실험동물로서 일반독성시험에 널리 사용되고 있으며 풍부한 시험기초자료가 축적되어 있어서, 시험결과를 해석하고 평가할 때에 이러한 자료를 이용하는 것이 가능하기 때문에 사용하게 되었다. 입수 시 공급처에서 제공한 시험계의 병원체 검사 성적서를 참고로 하여 입수동물의 검수검역을 실시하였으며 동물 입수 후 7일간 시험을 실시하는 동물실내에서 순화시켰다. 순화기간 중 일반증상을 관찰하여 건강한 동물만을 시험에 제공하였다.

사육환경 - 본 시험은 온도 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $55 \pm 15\%$, 환기횟수 10~20회/hr., 조명시간 12시간(오전 8시~오후 8시) 및 조도 150~300 Lux로 설정된 주식회사 썬온의 전임상연구센터 제 1 동물사육구역의 5호실에서 수행되었다. 시험자들은 모두 고압증기멸균(121°C , 20분)된 작업복과 보호장구를 착용하였다. 시험기간 중 동물실의 온,습도는 컴퓨터 시스템을 이용한 자동 온·습도측정기에 의하여 매 시간마다 측정되었으며, 환기횟수 및 조도 등의 환경조건은 정기적으로 측정되었다. 동물은 스테인레스제 망 사육상자(215 W×360 L×200 Hmm)에 5마리씩 사육하였다. 사육상자는 시험번호 및 동물번호를 기입한 개체식별카드를 부착하여 식별하였다. 사료는 방사선조사로 멸균된 실험동물용 고형사료 (Harlan, USA)를 급이기를 이용하여 자유섭취 시켰다. 물은 지하수를 자외선 살균기 및 미세여과장치로 소독한 후 물병을 이용하여 자유섭취 시켰다.

투여량 및 시험군의 구성 - 본 시험물질의 임상예정용량(300 mg/kg) 및 예비시험을 근거로 설치류에서의 고전적인 단회 경구투여 한계용량으로 사용되는 5,000 mg/kg을 최고 용량으로 하고 그 다음 용량으로 현재 많이 사용되는 2,000 mg/kg과 부형제 대조군을 설정하였다. 시험군의 구성은 Table II와 같이 하였다. 동물의 군 분리는 다음과 같이 실시하였

Table II. Experimental design of single dose toxicity test

Dose (mg/kg)	Sex	Count	Number
0	Male	5	1~5
0	Female	5	16~20
2,000	Male	5	6~10
2,000	Female	5	21~25
5,000	Male	5	11~15
5,000	Female	5	26~30

다. 우선, 순화기간 중 건강하다고 판정된 동물의 체중을 측정 후 5g 간격으로 구분하여 각각의 평균체중에 가까운 동물들을 암수 각각 15마리씩을 선택하였다. 동물의 개체식별은 무수 에탄올에 용해된 포화 피크릭산을 이용한 피모색소표식법 및 사육상자에 부착된 개체 식별카드 표시법으로 실시하였다.

시험물질의 투여 - 시험물질을 측정하여 부형제에 현탁하여 최고용량군(5,000 mg/kg)의 시험물질을 조제하였다. 낮은 용량군(2,000 mg/kg)의 경우에는 동일한 부형제를 이용하여 희석하는 방법으로 시험물질을 조제하였다. 투여경로는 사람에서의 적용 예상경로로서 경구투여를 선택하였다. 투여 방법은 동물을 경배부 피부 고정법으로 고정하고 금속제 경구 투여용 존대를 이용하여 위내에 직접 주입하였다. 투여개시 직전의 절식 된 체중을 측정하고 이를 기준으로 투여 액량을 계산하였다. 투여 액량은 10 ml/kg으로 산출하여 1회/일 당일 오전에 투여하였다.

관찰 및 검사항목 - 전 동물에 대하여 매일 1회 이상 증상관찰을 실시하였다. 단 투여 당일에는 투여 직후 및 투여 후 6시간까지는 매시간마다 관찰하였다. 모든 동물에 대하여 투여 전, 투여 후 1, 3, 7 및 14일째의 체중을 측정하였다. 계획도살 시까지 생존한 동물들에 대하여는 에테르를 이용하여 마취시킨 후 개복하여 후대동맥을 절단하는 방법으로 방혈치사시켜 육안적으로 모든 장기를 검사하였다.

통계학적 방법 - 동물의 사망이 관찰되지 않아 치사량을 구하는 통계는 사용하지 않았고 체중은 군별 평균 및 표준편차를 구하여 대조 비교하였다.

결과 및 고찰

Fluorouracil 부작용 억제 효력시험

혈액 세포에 미치는 영향 - 항암제 FU의 처리는 백혈구 수를 정상치의 18% 수준으로 감소시켰다. KH-19의 투여는 백혈구 수치를 유의적으로 회복시키는 효과를 보였다($p < 0.05$). 양성대조군으로 쓰인 thymomodulin도 5X 용량에서 유의적인 회복을 나타내었다. FU를 처리하였을 경우 정상대조군의 20% 수준으로 림프구 수치가 감소하였다. KH-19의 투여는 모든 용량에서 유의적인 효과를 보였다. FU의 처리에 의해 단핵구와 호산구 수치는 급격한 감소를 나타내었으나 KH-19에 의해 유의적으로 회복되었다. 적혈구 및 헤모글로빈은 FU 처리에 의해 감소폭이 크지 아니하였으며 KH-19의 투여에 의해 뚜렷한 변화가 관찰되지 아니하였다. 양성대조군인 thymomodulin의 경우에도 역시 뚜렷한 변화를 일으키지 아니하였다. 혈소판은 FU 처리에 의해 43% 까지 감소하였다. KH-19 및 thymomodulin은 5X 용량에서 약간 혈

소판 수치를 회복시켰으나 유의적인 수준은 아니었다(Table III).

KH-19은 백혈구 계통의 혈액세포 군 (림프구, 단핵구, 호

산구)에 대하여 유의적인 회복효과를 보였다. 혈소판에 대하여서는 뚜렷한 효과가 없었으며 적혈구는 FU에 의해 본 마우스 모델에서는 큰 영향을 받지 않는 것으로 관찰되었다.

Table III. Effect of KH-19 on the blood cell counts in C57BL/6 mice after FU treatment

	Normal	Control	K1	K2	K3	T1	T2
WBC($10^3/uL$)	2.311 \pm 0.180 ¹⁾	0.425 \pm 0.067	0.678 \pm 0.055*	0.822 \pm 0.100*	0.850 \pm 0.071*	0.840 \pm 0.075	1.110 \pm 0.002**
Lymphocyte($10^3/uL$)	1.941 \pm 0.134	0.396 \pm 0.071	0.632 \pm 0.061*	0.746 \pm 0.102*	0.708 \pm 0.062**	0.807 \pm 0.077	1.046 \pm 0.077*
Monocyte($10^3/uL$)	0.225 \pm 0.025	0.007 \pm 0.002	0.014 \pm 0.004	0.014 \pm 0.001**	0.082 \pm 0.044	0.008 \pm 0.002	0.009 \pm 0.002
Eosinophil($10^3/uL$)	0.013 \pm 0.0034	0.001 \pm 0.0005	0.002 \pm 0.0013	0.009 \pm 0.0024*	0.010 \pm 0.0069	0.004 \pm 0.0011*	0.008 \pm 0.0009***
RBC($10^6/uL$)	9.149 \pm 0.112	7.145 \pm 0.163	6.898 \pm 0.307	6.587 \pm 0.652	7.351 \pm 0.108	7.298 \pm 0.120	7.330 \pm 0.137
Hb(g/dL)	13.690 \pm 0.046	10.813 \pm 0.236	9.978 \pm 0.713	9.978 \pm 0.989	11.213 \pm 0.225	11.340 \pm 0.212	11.190 \pm 0.209
Platelet($10^3/uL$)	639.200 \pm 37.557	272.000 \pm 22.618	268.125 \pm 23.787	266.000 \pm 22.959	290.000 \pm 23.554	260.300 \pm 10.454	306.800 \pm 66.785

¹⁾Mean \pm SE

* : $p < 0.05$ compared with Control group

** : $p < 0.01$ compared with Control group

*** : $p < 0.001$ compared with Control group

Normal : Saline ip + DW po

Control : FU ip + DW po

K1 : FU ip + 0.1 g/kg (0.3x) KH-19 po

K2 : FU ip + 0.3 g/kg (1x) KH-19 po

K3 : FU ip + 1.5 g/kg (5x) KH-19 po

T1 : FU ip + 0.5 ml/kg (1x) thymomodulin po

T2 : FU ip + 2.5 ml/kg (5x) thymomodulin po

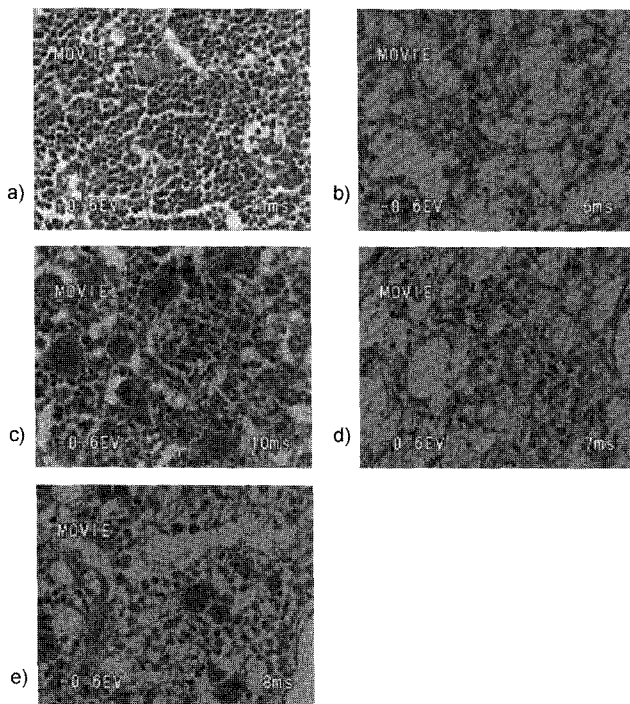


Fig. 1. Effect of KH-19 on bone marrow tissue after FU treatment.

- a) Normal : Saline ip + DW po
- b) Control : FU ip + DW po
- c) K2 : FU ip + 0.3 g/Kg (1x) KH-19 po
- d) K3 : FU ip + 1.5 g/Kg (5x) KH-19 po
- e) T2 : FU ip + 2.5 mL/Kg (5x) thymomodulin po

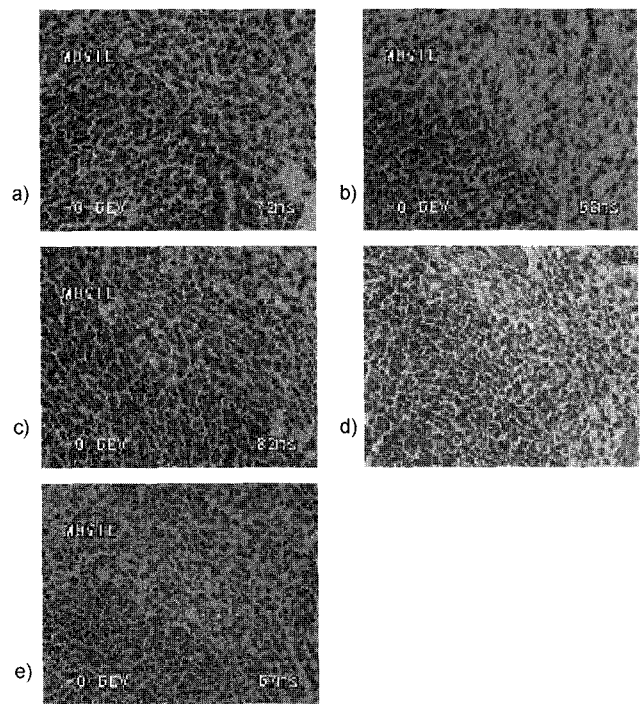


Fig. 2. Effect of KH-19 on spleen tissue after FU treatment.

- a) Normal : Saline ip + DW po
- b) Control : FU ip + DW po
- c) K2 : FU ip + 0.3 g/Kg (1x) KH-19 po
- d) K3 : FU ip + 1.5 g/Kg (5x) KH-19 po
- e) T2 : FU ip + 2.5 mL/Kg (5x) thymomodulin po

골수 및 비장조직에 미치는 영향 - FU의 처리는 골수조직의 유헤세포밀도를 크게 감소시켰다(Fig. 1). 조직학적 관찰결과를 볼 때에 KH-19은 양성대조군(thymomodulin)보다 효과적으로 골수세포를 회복시키는 결과를 보여주었다(Table IV). FU의 처리는 또한 비장조직의 유헤세포밀도를 뚜렷하게 감소시켰다(Fig. 2). KH-19은 비장세포의 밀도를 유의적으로 회복시킴이 관찰되었다(Table V). KH-19에 의한 백혈구, 단핵구, 호산구의 회복은 골수조혈기능의 회복을 반영하며 림프구의 회복은 골수조혈기능의 회복과 함께 비장내 유헤세포의 보호작용을 반영한다고 할 수 있다. 백혈구 수치가 정상군 수준으로까지는 회복되지 아니하고 또한 혈소판 수치가 회복되지 아니한 것은 실험기간이 FU 투여 후 1주일로 비교적 짧았기 때문이 아닌가 생각된다.

Table IV. Effect of KH-19 on bone marrow cell density after FU treatment

	Normal	Control	K2	K3	T2
cells/ 10000 μm^2	61.93 $\pm 3.12^{1)}$	17.24 ± 2.03	38.44 $\pm 1.68^{***}$	25.18 ± 3.87	29.17 $\pm 3.19^*$

¹⁾Mean \pm SE

* : $p < 0.05$ compared with Control group

*** : $p < 0.001$ compared with Control group

Normal : Saline ip + DW po

Control : FU ip + DW po

K2 : FU ip + 0.3 g/Kg (1x) KH-19 po

K3 : FU ip + 1.5 g/Kg (5x) KH-19 po

T2 : FU ip + 2.5 mL/Kg (5x) thymomodulin po

Table V. Effect of KH-19 on spleen cell density after FU treatment

	Normal	Control	K2	K3	T2
Cells /10000 μm^2	83.50 $\pm 9.75^{1)}$	57.25 ± 4.19	84.00 ± 15.35	92.25 $\pm 6.54^{**}$	85.00 ± 12.03

¹⁾Mean \pm SE

** : $p < 0.01$ compared with Control group

Normal : Saline ip + DW po

Control : FU ip + DW po

K2 : FU ip + 0.3 g/Kg (1x) KH-19 po

K3 : FU ip + 1.5 g/Kg (5x) KH-19 po

T2 : FU ip + 2.5 mL/Kg (5x) thymomodulin po

Table VI. Mortality of SD rats in the single dose toxicity test

Dose (mg/kg)	# of dead animal	Days after dosing															MLD ¹⁾ Value		
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14			
0	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2,000	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
5,000	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>5,000

¹⁾MLD : Minimum lethal dose

급성 독성 시험

실험동물에 미친 영향 - 모든 시험군에서 본 시험물질 투여 이후 사망동물은 관찰되지 않았다. 따라서 본 시험물질의 최소치사량(minimum lethal dose: MLD)은 암수 모두에서 5,000 mg/kg을 상회하는 것으로 관찰되었다(Table VI). 모든 시험군에서 본 시험물질의 투여와 관련된 증상은 투여당일은 물론 투여 이후의 전 관찰기간 동안 관찰되지 않았다(Table VII). 투여 3일 후 암수 시험물질 투여군 전례 및 암컷 부형제 투여군 2례에서 체중증가의 역제가 일시적으로 관찰되었으나 7일째부터는 모두 정상적인 성장이 관찰되었다(Table VIII). 부검소견에서 본 시험물질의 투여와 관련된 특이 변화는 관찰되지 않았다. 단, 폐의 암적색 반점(Dark red spots)이 수컷의 경우 2,000 mg/kg 투여군 및 5,000 mg/kg 투여군에서 각 1례씩 관찰되었다. 암컷에서는 부형제 투여군에서 3례, 2,000 mg/kg 투여군에서 1례에서

Table VII. Incidence of clinical signs of SD rats in single dose toxicity test

Day	Sign observed	Dose level (mg/kg)		
		0	2,000	5,000
0	Appears normal	10/10 ¹⁾	10/10	10/10
1	Appears normal	10/10	10/10	10/10
2	Appears normal	10/10	10/10	10/10
3	Appears normal	10/10	10/10	10/10
4	Appears normal	10/10	10/10	10/10
5	Appears normal	10/10	10/10	10/10
6	Appears normal	10/10	10/10	10/10
7	Appears normal	10/10	10/10	10/10
8	Appears normal	10/10	10/10	10/10
9	Appears normal	10/10	10/10	10/10
10	Appears normal	10/10	10/10	10/10
11	Appears normal	10/10	10/10	10/10
12	Appears normal	10/10	10/10	10/10
13	Appears normal	10/10	10/10	10/10
14	Appears normal	10/10	10/10	10/10

¹⁾Number of animals with the Sign/Number of animals examined

Table VIII. Body weights of SD rats in single dose toxicity test

Dose (mg/kg)	0 day	1 day	3 day	7 day	14 day
Male					
0	265.11±2.3 ¹⁾	279.39±2.99	286.57±2.73	325.07±4.74	379.89±10.61
2,000	268.27±2.61	288.03±2.71	286.02±2.15	321.88±3.53	365.34±6.27
5,000	268.07±2.85	288.26±2.84	287.33±2.42	322.61±2.97	362.94±4.00
Female					
0	196.66±3.06	209.39±3.46	208.29±3.89	230.41±6.71	250.25±6.11
2,000	193.07±2.15	210.17±2.04	205.16±0.36	223.27±2.49	248.08±2.47
5,000	196.87±3.35	210.53±3.03	207.00±2.78	223.20±4.34	250.68±5.48

¹⁾Mean±SE

관찰되었다.

이러한 결과로 보아 KH-19의 랫드에 대한 단회 경구투여 독성시험에서 암수 모두에서 일시적인 체중증가의 억제는 보였으나 일반증상의 변화는 보이지 않았고 사망동물도 관찰되지 않아 최소치사량은 암수 모두 5,000 mg/kg을 상회할 것으로 판단되었다. 폐의 암적색 반점은 성별, 용량상 관성 및 시험물질의 투여와 관련 없이 산발적으로 관찰된 점으로 보아 본 시험물질에 의한 독성학적인 변화는 아닌 것으로 사료되었다.

결론

가미홍화탕(KH-19)은 암치료에 있어서 방사선과 항암제의 부작용을 억제하기 위하여 한의학적 원리에 의해 고안된 한방처방으로 이전에 소규모로 임상에 활용되어 좋은 반응을 보인 선례가 있다. 본 연구에서는 KH-19의 치료효능을 객관화하기 위하여 효력연구, 안전성연구를 수행하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

KH-19은 항암제 fluorouracil의 투여에 의한 혈액내 백혈구 및 림프구의 감소와 골수 및 비장내 유핵세포의 감소를 통계적으로 의미있게 회복시켰다.

KH-19의 랫드에 대한 단회 경구투여 독성시험에서 암수 모두에서 일시적인 체중증가의 억제는 보였으나 일반증상의 변화는 보이지 않았고 사망동물도 관찰되지 않아 최소치사량은 암수 모두 5,000 mg/kg을 상회할 것으로 판단되었다.

인용문헌

1. 郁仁存 外(1989) 癌症診治康復350問. 98-105. 金盾出版社, 북경.
2. 곽계호, 임낙철, 김성훈(1995) 腫瘍의 化學療法과 放射線療法의 副作用에 대한 韓方藥物療法. 동의학리학회지 9: 45-87.
3. 김완희 외(1985) 장부변증론치. 57-59, 63-65. 정보사, 서울.
4. 안희덕(1995) 사물탕의 항암제 부작용 억제에 관한 실험적 연구. 동의학리학회지 9: 341-359.
5. 안희덕, 안규석(1993) 구도의 병리에 관한 문헌적 고찰. 동의생리병리학회지 8: 259-272.
6. 홍원식 譯(1985) 現代中共의 癌治療, p.379. 정보사, 서울.
7. 이능기, 최성훈(1996) 放射線 照射後의 N : GP(S) mouse 脾臟細胞 증식에 미치는 補中益氣湯과 四六湯의 효과. 대한한방종양학회지 2: 91-100.
8. 全國韓醫科大學 本草學教授(1998, 4版) 本草學. p.193, 409, 424, 540, 578, 580-581, 596, 626. 圖書出版 永林社, 서울.
9. 강소신의학원 편(1998) 中藥大辭典. p.88, 536, 1159, 1710, 2179, 2667, 3348, 5258, 6357. 도서출판 정담, 서울.
10. 神戶中醫學研究會(1995) 天真處方解説. p.40, 53. 정보사, 서울.
11. 王化嬰(1995) 中藥新葯研制与申報. p.247. 中國中醫葯出版社, 北경.
12. 陸昌洙(1981) 한국본초학. p.112, 137, 154, 184, 203, 225, 316, 327, 377. 癸丑文化社, 서울.

(2004년 2월 24일 접수)