

苦參이 抗癌劑 cisplatin의 肝·腎臟 副作用 減少에 미치는 影響

김진철¹ · 이경민¹ · 변부형¹ · 임성철¹ · 정태영¹ · 서정철¹ · 한상원¹

¹대구한의대학교 한의과대학 침구경혈학교실

Inhibitory Effects of Sophora flavescens on the Hepatic & Renal Side Effects of Chemotherapy by Cisplatin

Jin-Cheol Kim¹, Kyung-Min Lee¹, Boo-Hyeong Byun¹, Seong-Chul Lim¹, Tae-Young Jung¹,
Jung-Chul Seo¹, Sang-Won Han¹

¹Dept. of Acupuncture & Moxibustion, College of Oriental Medicine, Daegu Haany University

Abstract

Objective: The objective of this study is to investigate the inhibitor effects of an traditional oriental herb, Sophora flavescens on the hepatic and renal side effects of chemotherapy by using B16-BL6 melanoma-injected C57BL6 mouse tumor model.

Methods: In this study, the effects of an traditional oriental herb, Sophora flavescens, on the side effects of chemotherapy were studied using B16 melanoma-injected C57BL6 mouse tumor model.

Results: Sophora flavescens has significant effect on the reduction of the side effects of chemotherapy. Sophora flavescens recovered the reduction of WBC and RBC during cisplatin chemotherapy. Water extract of Sophora flavescens significantly inhibited cisplatin-induced increase of serum blood urea nitrogen (BUN) which is a good indicator of renal toxicity. Sophora flavescens extract does not decrease the anti-tumor activity of cisplatin showing that it can selectively inhibit side effects of anticancer drugs preserving beneficial effect.

Conclusion: These results suggest a possibility that Sophora flavescens extract can be used for cancer patients for the reduction of the side effects and improving the quality of life during chemotherapy of cancer patients.

Key words: Sophora flavescens, Cisplatin, antitumor activities, Renal side effect, Hepatic side effect

I. 緒 論

과학기술의 발전에 따른 생활 및 의료수준의 향상에도 불구하고 산업 발전에 따른 환경오염, 스트레스 등으로 인하여, 전 세계적으로 癌으로

인한 死亡率이 增加하고 있다. 우리나라의 경우도 癌으로 인한 死亡率이 해마다 높아지는 추세이며 2003년도에도 사망원인 중 1위로 보고 되었다¹⁾.

癌에 대한 치료로 西洋醫學에서는 外科的 手術療法, 放射線療法, 化學療法, 免疫療法 등이 활용되고 있는데, 특히 化學療法과 放射線療法은 치료 후 骨髓造血臟器異狀, 胃腸障礙, 脫毛

· 교신저자: 한상원, 대구시 수성구 상동 165 대구한의대학교 부속대구
한방병원 침구과 Tel. 053-770-2236,
E-mail: chimguhan@hanmail.net

· 접수: 2005/05/13 · 수정: 2005/09/16 · 채택: 2005/09/20

등의 각종 副作用²⁾이 생겨 삶의 질을 저하함으로써 이를 개선해야 할 필요성이 대두되고 있다.

그 중 化學療法 抗癌劑인 cisplatin(cis-diammined ichloroplatinum II)은 고환암, 식도암, 난소암, 방광암, 뇌종양, 위암, 폐암, 자궁경부암, 전립선암, 골육종 등의 다양한 癌 치료에 광범위하게 이용되고 있으나, 신장독성 및 각종 副作用을 유발하여 임상적 사용에 세심한 주의가 요구되고 있다³⁻⁶⁾. 이러한 腎毒性 유발기전은 아직 완전히 밝혀지지 않았으나, 遊離基(Free radical) 특히 활성산소(Reactive Oxygen Species, ROS)가 연관되어 있음이 보고⁷⁻¹¹⁾되고 있다.

최근 韓醫學界에서는 韓藥材를 이용하여 이러한 抗癌劑의 副作用을 輕減시키고 免疫力를 增加시켜 직·간접적으로 抗癌效果를 증진시키고, 삶의 질을 개선할 수 있도록 抗癌劑 副作用 抑制와 抗癌劑와의 병용투여에 관한 연구가 활발히 진행되고 있다¹²⁻⁷⁾.

苦參은 豆科에 속한 多年生 草本인 苦參(*Sophora flavescens* Ait.)의 根을 乾燥한 것으로, 神農本草經 中品 草部에 최초로 기재된 이래로 淸熱燥濕, 祛風殺蟲, 利尿 등의 효능이 있어 熱痢, 便血, 黃疸尿閉, 赤白帶下, 陰腫陰痒, 濕疹, 濕瘡, 皮膚瘙痒, 疥癬麻風 등의 치료에 多用되어 왔다¹⁸⁻²⁰⁾.

苦參에 관한 기존의 實驗研究로는 항산화작용이 우수하고²¹⁻²⁾ 家兔에 cisplatin으로 유발된 급성신부전을 개선시키는 것으로 보고²³⁾된 바 있으며, 당뇨개선효능²⁴⁾, 항균효능²⁵⁻⁸⁾, 혈관 및 심장에 미치는 효능²⁹⁻³⁴⁾을 보고한 바는 있으나, 白鼠의 癌 誘發 病態模型에 대한 cisplatin의 副作用 減少에 관한 報告는 접하지 못하였다.

이에 著者는 cisplatin의 腎毒性 등 副作用이 활성산소와 연관되어 있고 苦參이 항산화작용 및 토끼의 급성신부전을 완화시킨다는 기존의

보고에 착안하여, 苦參藥鍼을 위한 기초연구로서 苦參이 cisplatin의 抗癌 副作用을 抑制할 수 있을 것으로 추정하고, 癌 誘發 白鼠 病態模型에 cisplatin과 苦參을 병용투여한 후 體重 및 抗癌效能, 體重 對比 臟器 重量比에 미치는 影響과 肝機能(GPT), 腎臟機能(BUN; blood urea nitrogen)에 미치는 效果를 觀察한 結果 有意性이 있어 報告하는 바이다.

II. 材料 및 方法

1. 動物 및 材料

1) 動物

動物은 體重 240~260 g의 4週齡 C57BL/6 mouse 수컷(대한바이오링크, 충북, 음성)을 使用하였고, 물과 펠릿飼料(제일사료 Co., 대전)를 자유롭게 먹도록 하였으며, 飼育室內의 溫度는 21~24℃, 濕度는 40~60 %로 維持하였고, 낮과 밤의 週期는 各各 12時間으로 하였으며, 實驗室 環境에 2週間 適應시킨 後 使用하였다.

2) 材料

苦參은 대구한의대학교 부속대구한방병원 약제과에서 300 g을 구입하여, -20℃에 보관한 후 필요할 때에 추출하여 사용하였다. 기타 시약들은 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, USA)로부터 구입하였다.

2. 方法

1) 試料의 調製

乾燥시킨 韓藥材 200 g에 증류수 1 l 를 가하여 2시간동안 열수 추출하였다. 추출액을 체로 거르고 증류수 1 l 를 가하여 재차 추출하였다. 추출액을 다시 체로 거른 후 3,000 rpm으로 5분간 원심분리하여 잔사를 제거한 후, 상청액을

Rotary evaporator(Buchi, R-114)를 사용하여 70 °C로 가열하면서 60cm Hg에서 약 150 ml 까지 농축하였다. 이것을 25 ml씩 나누어 -70 °C에서 얼린 후 동결건조기(일신, Bondiro)를 이용하여 -55 °C, 10 mTorr의 조건에서 용매를 완전히 제거한 추출물을 얻은 후 밀봉된 tube에 넣어 보관하였다.

2) 細胞培養

B16-BL6 세포주는 MD Anderson Cancer Center (Texas, USA)의 I.J. Fidler 박사로부터 제공받았으며, 5 % FBS(fetal bovine serum)을 포함한 DMEM 배지에서 배양되었고 passage number가 30회 이내의 것이 사용되었다.

3) 實驗動物의 癌 誘發

C57BL/6 mouse의 오른쪽 옆구리의 털을 깎은 후, B16-BL6 melanoma 세포를 한 마리 당 $5 \times 10^5 \sim 10^6$ cell 씩 0.1 ml의 부피로 피하에 주사하였다. 7일 후 뚜렷한 종양이 피부에 형성된 것을 보고, cisplatin과 苦參抽出物을 투여하였다.

4) 實驗群 分類 및 處置

각각의 實驗群은 10마리로 하여, 對照群(Control)은 B16-BL6 melanoma 세포를 피하에 주사한 군이며, 處置群은 cisplatin群, 苦參群 및 cisplatin+苦參群으로 암 유발 mouse에 다음과 같이 처치하였다. Cisplatin群은 cisplatin을 2 mg/kg의 용량으로 매일 1회씩 4일간 복강 주입한 군이고, 苦參群은 苦參抽出物을 각각 복강주사 5일전부터 500 mg/kg/day로 복강주사개시 후 4 일째까지 9회 경구 투여하였으며, cisplatin+苦參群은 상기의 방법과 같이 동시에 시행한 군이다. 실험동물을 하루 절식시킨 후 5일째 되는 날 mouse의 무게를 재고 마취시킨 후, 개복하여

肝·腎臟 및 腫瘍의 무게를 측정하였다.

5) 血液生化學 分析

혈액을 5,000 rpm으로 5분간 원심분리하여 혈장을 분리하였다. 상청액을 새로운 tube로 옮기고, 10,000 rpm으로 2분간 다시 원심분리하여, 혈장 중의 세포를 완전히 제거하였다. 이렇게 얻어진 혈장을 -20 °C에 저장하였다가 생화학분석에 사용하였다. 생화학 분석기(Synchron CX, Coulter, USA)를 사용하여 肝機能(GPT), 腎臟機能(BUN)을 측정하였다.

6) 統計處理

SPSS 9.0을 사용하여 일원배치 분산분석과 사후검정으로써 LSD test에 의해 수행하였다. 그리고 骨髓內 有核細胞 觀察의 통계처리는 student t-test로 처리하였으며, 유의수준 $p < 0.05$ 로 검정하였다.

Ⅲ. 成 績

1. 體重에 미치는 影響

對照群에 비해 cisplatin群과 cisplatin+苦參群은 有意한 體重의 減少를 보였으나, 苦參群의 경우에는 對照群과 유사한 體重을 보였다. Cisplatin+苦參群의 경우 cisplatin群에 비해 약간의 體重 增加를 보였으나 有意성은 없었다(Table 1).

Table 1. Effect of Sophora flavescens on body weight reduction induced by cisplatin

	Control	cisplatin	Sophora flavescens	cisplatin + Sophora flavescens
Body Weight(g)	242±1.58 ^a	171±0.32 ^b	237±1.01 ^a	178±0.72 ^b

Each data is Mean±s.e.m.

2. 腫瘍의 크기에 미치는 影響

腫瘍의 크기는 對照群에 비하여 cisplatin群과 cisplatin+苦參群에서 有意性있는 減少를 보였으나, 苦參群은 對照群과 有意한 차이를 보이지 않았다. 그리고 cisplatin+苦參群과 cisplatin群 간에는 有意性이 인정되지 않았다(Table 2).

Table 2. Effect of *Sophora flavescens* on anti-tumor activity of cisplatin

	Control	cisplatin	<i>Sophora flavescens</i>	cisplatin + <i>Sophora flavescens</i>
Tumor mass(g)	3.12±0.48 ^a	1.07±0.15 ^b	3.68±0.44 ^a	1.85±0.25 ^b

Each data is Mean±s.e.m.

3. 體重 對比 肝·腎臟 重量比에 미치는 影響

1) 體重 對比 肝 重量比

Ciplatin群은 對照群에 비해 有意한 減少를 보였다. 苦參群은 對照群과 차이가 없었으며, ciplatin+苦參群은 對照群에 비하여 減少하였으나, cisplatin群과 차이를 보이지 않았다(Table 3).

Table 3. Effect of *Sophora flavescens* on liver to body ratio reduction induced by cisplatin

	Control	cisplatin	<i>Sophora flavescens</i>	cisplatin + <i>Sophora flavescens</i>
Liver/Body	0.055±0.0030 ^a	0.047±0.0007 ^b	0.055±0.0011 ^a	0.049±0.0021 ^b

Each data is Mean±s.e.m.

2) 體重對比 腎臟 重量比

Cisplatin群 및 cisplatin+苦參群은 對照群과 有意한 차이를 보이지 않았고, 苦參群은 다른 群에 비해 減少하는 경향을 보였다(Table 4).

Table 4. Effect of *Sophora flavescens* on kidney to body ratio

	Control	cisplatin	<i>Sophora flavescens</i>	cisplatin + <i>Sophora flavescens</i>
Kidney/Body	0.014±0.0004 ^a	0.012±0.0003 ^a	0.012±0.0009 ^b	0.013±0.0006 ^a

Each data is Mean±s.e.m.

4. 肝機能 중 GPT에 미치는 影響

對照群에 비하여 苦參群은 有意性있게 減少를 하였으나, 나머지 군은 減少를 하였으나 有意性은 없었다. 處置群인 cisplatin群, 苦參群 및 cisplatin+苦參群 사이에도 有意性이 없었다(Table 5).

Table 5. Effect of *Sophora flavescens* on the concentration of serum GPT induced by cisplatin

	Control	cisplatin	<i>Sophora flavescens</i>	cisplatin + <i>Sophora flavescens</i>
GPT(IU/l)	90.5±8.58 ^a	69.6±4.84 ^{ab}	59.7±9.76 ^b	65.9±3.51 ^{ab}

Each data is Mean±s.e.m.

5. 腎臟機能 중 BUN에 미치는 影響

對照群에 비하여 cisplatin群은 2배 이상 有意性있게 增加하였으나, 苦參群과 cisplatin+苦參群은 減少는 되었으나 有意性은 없었다. 그러나 cisplatin群에 비해 苦參群과 cisplatin+苦參群은 有意性있게 減少하였다(Table 6).

Table 6. Effect of *Sophora flavescens* on the increase of serum BUN induced by cisplatin

	Control	cisplatin	<i>Sophora flavescens</i>	cisplatin + <i>Sophora flavescens</i>
BUN(mg/dl)	41.6±5.57 ^a	85.6±10.63 ^b	38.3±4.50 ^a	39.0±5.56 ^a

Each data is Mean±s.e.m.

IV. 考 察

癌은 우리 몸을 구성하는 기본 단위인 細胞가 그 정상적인 調節機能의 範疇과 주위 臟器의 정상적인 영향력을 벗어나 自律成을 지니고 非可逆的으로 過剩 增殖을 하는 것으로, 臨床 및 病理 形態의인 소견에 의하여 良性 腫瘍과 惡性 腫瘍으로 구분 된다³⁵⁾.

이 중 일반적으로 癌이라고 하는 모든 惡性 腫瘍은 빠른 成長, 浸潤, 체내 각 부위로의 擴散 및 轉移 등과 같은 특성이 있어 생명에 위험을 초래한다. 우리나라에서도 癌에 의한 死亡率이 최근 20년 간 꾸준한 상승을 보여 전체 死亡原因 1위를 차지하면서 국민보건을 위협하는 가장 큰 요인이 되고 있다^{1,35-6)}.

韓醫學에서 癌은 外感六淫, 內傷七情, 飲食不節, 過勞 및 邪毒 등에 의하여 人體의 臟腑機能 및 氣血이 失調되어 氣滯血瘀, 痰結濕聚, 熱毒蘊結, 正氣虛弱, 經絡痞阻 등의 病理變化가 單獨 혹은 相互錯雜 되면서 氣機不通하고 聚集日久하여 發生하는 만성적인 질환³⁵⁾으로 볼 수 있다.

심각한 副作用이 나뉘게타난韓醫學에서 癌治療는 病因, 病位 및 환자의 상태 등에 따라 陰陽 氣血과 臟腑의 虛實에 근거하여 益氣健脾, 滋陰 補血, 養血生津, 溫補脾腎 등을 위주로 하는 扶正固本法³⁵⁾과 行氣理血, 活血化瘀, 清熱利濕, 軟堅散結하는 攻邪法³⁵⁾ 및 이 두 가지 방법을 동시에 사용하는 扶正祛邪法³⁵⁾ 등한편, 西洋醫學에서 癌에 대한 치료는 外科의 手術法, 免疫療法, 放射線療法, 化學療法 등이 활용되고 있으며, 그 중에서도 抗癌劑에 의한 化學療法이 가장 많이 활용되고 있다³⁶⁾. 抗癌劑가 癌細胞 뿐 만 아니라 정상세포까지도 독성을 나타내어 腫瘍細胞를 殺滅하그러나 는 동시에 골수조혈기능을 抑制하고, 소화기관 및 전신에 반응하여 副作用을 副作用을 유발하여 人體의 化學療法劑가 다

른 약물과 비교하여 가장 중요한 특징은 유효농도에서 일반적으로 대단히 免疫機能을 저하시키는 문제점이 있다³⁶⁾. 이에 따라 抗癌劑의 減少시킬 수 있는 치료법의 개발이 요구되고 있다.

다는 점이다의 세 가지로 대별된다.

. 副作用이 심각하므로 化學療法 중의 암환자는 세밀한 관찰을 필요로 하며 副作用이 심각해지기 전에 처치의 강약을 조절하는 것이 필요하다²⁾대부분의 .

抗癌劑에 공통되는 급성 副作用²⁾으로는 造血機能抑制(백혈구減少, 혈소판減少, 빈혈), 메스꺼움 및 구토, 점막 궤양, 탈모증 등을 들 수 있는데, 이러한 副作用들은 化學療法劑들이 암세포와 활발하게 자라는 정상세포(골수조혈세포 및 점막, 피부, 모근의 상피세포)에 구별됨이 없이 작용하기 때문이다.

化學療法劑의 종류별로 특이적인 副作用²⁾으로는 cisplatin의 신장독성, 신경독성, vinca alkaloids의 신경독성, ifosfamide, cyclophosphamide의 출혈성 방광염, anthracycline계의 심근질환, bleomycin의 폐 섬유화, asparaginase의 아나필락시스(알레르기), ifosfamide의 중추신경독성, mitomycin의 용혈성 요독증, procarbazine의 음식과의 상호작용, paclitaxel의 신경독성, 급성민감증, fludarabine, cladribine, pentostatin의 장기적인 세포성 면역의 억제 및 이로 인한 기회감염 등을 들 수 있다. 그 중 백금착화합물로서 알킬화제인 cisplatin은 고환암, 난소암, 방광암의 치료를 위하여 FDA의 공인을 받은 후 뇌, 부신피질, 유방, 자궁, 자궁경부, 자궁내막, 머리, 목, 식도, 폐, 피부, 전립선, 위, 뼈, 임파선, 영양세포(trophoblast)의 腫瘍에 광범위하게 이용되고 있다. Cisplatin의 특징적인 副作用³⁻⁶⁾으로는 회복 불가능한 急性 腎臟損傷이 초래되므로 환자에게 충분한 수분공급과 배설이 수행되

어야 한다. 아울러 고용량의 cisplatin 처리 시에는 회복 불가능한 renal tubule의 손상이 발생할 수 있으므로 대단히 조심하여야 한다. 환자의 腎臟機能이 지속적으로 점검되어야 하고 腎臟機能을 나타내는 지표인 혈청 creatinin이 1.5 mg/dl 이상으로 올라가는 경우에는 cisplatin 투여가 불가능하다. 그 밖의 副作用으로는 백혈구감소증, 혈소판 감소증, 빈혈 등의 조혈계 副作用, 메스꺼움, 구토, 식욕부진, 설사 등의 소화기관계 副作用, 肝毒性, 神經系 副作用, 청력손상 등이 알려져 있다.

Cisplatin의 腎毒性 유발기전은 명확하지 않으나, 활성산소가 직접 작용하거나 또는 지질의 과산화를 통해서 세포막 투과성을 증가시키므로써 세포사를 일으켜 신중후근과 급성사구체신염 등을 일으키는 腎毒性 손상의 원인물질로 보고⁷⁻¹¹⁾되고 있으므로, 과산화 억제작용을 가지는 약물이 cisplatin으로 인한 腎毒性 등의 副作用을 억제하는 기능을 가진다고 추정할 수 있다.

최근 韓醫學界에서는 韓藥의 抗癌 작용에 대한 연구와 아울러 東西醫學의 상호보완을 통해 癌治療의 효과를 증대시키고 癌患者의 삶의 질을 높여려는 방향에서 化學療法과 放射線療法의 副作用을 減少시키는 治法 및 處方에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다¹²⁻⁷⁾.

苦參은 『神農本草經』¹⁸⁾에 처음 기재된 이래, 無毒味苦하고 心·肝·胃·大腸·膀胱經에 入하여 清熱燥濕, 祛風殺蟲, 利尿 등의 效能이 있어 熱痢, 便血, 黃疸尿閉, 赤白帶下, 陰腫陰痒, 濕疹, 濕瘡, 皮膚瘙癢, 疥癬麻風 등의 치료¹⁸⁻²⁰⁾에 多用되어 온 약물이다.

苦參에 대한 최근의 실험연구에서 차 등²¹⁻²⁾이 抗酸化作用을, 黃 등²³⁾이 cisplatin으로 유발된 家兔의 급성신부전에 미치는 影響을, 金 등²⁴⁾이 糖尿에 미치는 影響을, 韓 등²⁵⁾이 食中毒菌의 증

식억제에 미치는 효과를 보고하였다. 그리고 趙 등²⁶⁻⁸⁾이 抗菌 효과를, 權 등²⁹⁾이 家兔의 血管收縮抑制에 미치는 影響을, 權 등³⁰⁻¹⁾이 심장내피세포와 혈관내피세포에 미치는 影響을, 金 등³²⁾이 적출 심장에 미치는 影響을, 宋 등³³⁾이 메틸水銀의 心筋毒性에 대한 影響을, 조 등³⁴⁾이 마우스 백혈병 세포에 대한 세포독성 효과를 보고한 바는 있으나, 白鼠의 癌誘發 病態模型에 대한 cisplatin의 副作用 減少에 관한 報告는 접하지 못하였다.

본 연구에서는 苦參이 抗癌劑 투여로 인한 肝·腎臟 및 造血機能의 副作用을 최소화할 수 있는가를 확인하고자, 癌 유발 白鼠 病態模型에 化學療法제인 cisplatin과 苦參을 병용투여한 후 體重 및 抗癌效能, 體重 對比 臟器 重量比에 미치는 影響과 肝機能(GPT), 腎臟機能(BUN)에 미치는 효능을 측정하고 骨髓 內 有核細胞 觀察을 하였다.

먼저 體重에 미치는 影響에서는 對照群에 비해 cisplatin群과 cisplatin+苦參群은 有意한 體重的 減少를 보였으나, 苦參群의 경우에는 對照群과 유사한 體重을 보였다. Cisplatin+苦參群의 경우 cisplatin群에 비해 약간의 體重 增加를 보였으나 有意성은 없었다.

腫瘍의 크기에 있어서는 對照群에 비하여 cisplatin群과 cisplatin+苦參群에서 有意性있는 減少를 보였으나, 苦參群은 對照群과 有意한 차이를 보이지 않았다. 그리고 cisplatin+苦參群과 cisplatin群 간에는 有意성이 인정되지 않았다. 이를 볼 때 苦參 자체의 抗癌效果는 뚜렷하지 않은 것으로 觀察되었다.

그리고 體重 對比 臟器 重量比에서 肝 重量比은 cisplatin群은 對照群에 비해 有意한 減少를 보였다. 그러나 苦參群은 對照群과 차이가 없었으며, cisplatin+苦參群은 對照群에 비하여 減少

苦參이 抗癌劑 cisplatin의 肝·腎臟 副作用 減少에 미치는 影響

하였으나, cisplatin群과 차이를 보이지 않았다. 腎臟 重量比에 있어서 cisplatin群 및 cisplatin+苦參群은 對照群과 有意한 차이를 보이지 않았고, 苦參群은 다른 群에 비해 減少하는 경향을 보였다.

肝機能에 미치는 影響에서 혈청 GPT³⁷⁾는 GOT와 함께 肝機能의 지표로 사용되며 급성간염, 담도계 질환, 간암, 간농양에서 상승한다고 알려져 있다. GPT 수치를 비교한 결과 對照群에 비하여 苦參群은 有意性있게 減少를 하였으나, 나머지 군은 減少를 하였으나 有意性은 없었다. 處置群인 cisplatin群, 苦參群 및 cisplatin+苦參群 사이에도 有意性이 없었다. 이를 볼 때 苦參은 肝毒性이 없으며 오히려 肝損傷 지표인 GPT를 의미있게 減少시켰음을 알 수 있다. 抗癌劑 cisplatin은 肝毒性을 유발하지는 아니하였으며, cisplatin과 苦參의 병용투여 시에도 肝毒性은 발견되지 아니하였다.

腎臟機能에 미치는 影響에서 腎臟機能의 지표인 BUN 수치를 비교해 보았다. BUN³⁷⁾은 혈중 존재하는 urea 중의 질소(N)로 신장질환과 관계가 깊은 질소 대사산물이다. Ammonia, uric acid와 더불어 urea는 N대사의 3가지 주요 종말 배설 물질로 간에서 urea cycle이라는 대사계에서 생성된다. urea의 분자량은 60 정도인데, 그 가운데 2분자의 N을 함유하고 있다. 혈중 urea는 사구체의 여과량에 가장 크게 영향을 미치는 데 조직붕괴정도(catabolic rate), 소화관 출혈, 생체 내 수분 량, 요량에 따라 영향을 받는다. 신사구체의 기능을 평가할 경우에 creatine과 대비할 필요가 있다. 혈청을 사용하여도 아직까지 BUN이라고 부르는 것은 오래 전에 전혈을 검체로 측정하였기 때문이다. 혈중 urea는 거의 모두가 사구체에서 여과되어 배설되지만, 그 일부는 세뇨관에서 재 흡수되어 혈류로 유입된다. 이 때

흡수량은 생체 내에서 수분 량, 즉 수분의 재 흡수량에 따라 규제를 받는데 생리적으로는 사구체로 여과된 양의 35%가 재 흡수된다. 재 흡수된 urea는 요 농축기구에 중요한 역할을 한다. 사구체 여과치가 50% 이하로 떨어지면 혈중 urea는 정상범위(15-20 mg/dl) 이상으로 증가한다. 즉 사구체 여과량의 감소와 동시에 증가한다. 그러므로 혈중 creatine 농도와 더불어 증가한다. 본 실험에서 苦參 추출물의 腎臟機能 效能을 살펴보았다. 신장기능의 지표인 BUN 수치는 對照群에 비하여 cisplatin群은 2배 이상 有意性있게 增加하였으나, 苦參群과 cisplatin+苦參群은 減少는 되었으나 有意性은 없었다. 그러나 cisplatin群에 비해 苦參群과 cisplatin+苦參群은 有意性있게 減少하였다. 따라서 苦參群은 對照群과 차이가 없어서 苦參 자체의 腎臟毒性은 발견되지 않았다. 腎臟毒性이 抗癌劑 cisplatin의 가장 주요한 毒性임을 고려할 때 본 연구결과는 苦參은 cisplatin 투여시의 腎臟系 副作用을 효과적으로 감소시킬 수 있으리라 여겨진다.

본 실험의 결과 苦參은 抗癌劑 cisplatin 투여시 나타나는 副作用을 어느 정도 減少시키는 것으로 나타나, 抗癌劑 투여 환자에 苦參 병용투여로 副作用을 改善시키는 效果가 있음을 의미하나, 자세한 機轉을 규명하기 위해서는 향후 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 여겨진다.

V. 結 論

고삼이 화학요법 항암제 cisplatin의 부작용을 감소시키는지를 알아보고자, 고삼약침을 위한 기초연구로서 암 유발 백서 병태모형에 cisplatin과 고삼을 병용투여한 후 체중 및 항암효능, 체중 대비 장기 중량비에 미치는 영향과 간기능(GPT), 신장기능(BUN)에 미치는 효과를 관찰

한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 체중에 미치는 영향에서 대조군에 비해 cisplatin군은 유의한 체중의 감소를 보였으나, cisplatin+고삼군의 경우 cisplatin군에 비해 약간의 체중 증가를 보였으나 유의성은 없었다.
2. 종양의 크기는 대조군에 비하여 cisplatin군은 유의성있는 감소를 보였으나, cisplatin+고삼군과 cisplatin군 간에는 유의성이 인정되지 않았다.
3. 체중 대비 간·신장의 중량비는 cisplatin군은 대조군에 비해 감소를 보였으나, cisplatin+고삼군은 cisplatin군과 차이를 보이지 않았다.
4. 간기능 중 GPT는 대조군에 비하여 고삼군은 유의성있게 감소를 하였으나, 나머지 군은 감소를 하였으나 유의성은 없었다.
5. 신장기능 중 BUN은 대조군에 비하여 cisplatin군은 유의성있게 증가하였으며, 고삼군과 cisplatin+고삼군은 cisplatin군에 비해 유의성있게 감소하였다.

参 考 文 献

1. 통계청. 2003년 사망원인통계연보. 대전 : 통계청. 2004 : 22-4.
2. Skeel RT. Handbook of Cancer Chemotherapy Fifth Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 1999 : 34-55, 89-91.
3. Borch RF. The platinum antitumor drugs. In: Powis G, Prough RA, eds. Metabolism & Action of Anticancer Drugs. London : Taylor & Francis. 1987 : 163-93.
4. Madias NE, Harrington JT. Platinum nephrotoxicity. Am J Med. 1978 ; 65(2) : 307-14.
5. Garnick MB, Mayer RJ, Abelson HT. Acute

renal failure associated with cancer treatment. In: Brenner BM, Lazarus JM, eds. Acute Renal Failure. New York : Churchill Livingstone. 1988 : 621-57.

6. Kim YK, Byun HS, Kim YH, Woo JS, Lee SH. Effect of cisplatin on renal function in rabbits:Metabolism of reduced glucose reabsorption. Toxicol Appl Pharmacol. 1995 ; 130(1) : 19-26.
7. Sugihara K, Nakano S, Koda M, Tanaka K, Fukuishi N, Gemba M. Stimulatory effect of cisplatin on production of lipid peroxidation in renal tissues. Jpn J Pharmacol. 1987 ; 43(3) : 247-52.
8. Hannemann J, Duwe J, Baumann K. Iron- and ascorbic acid-induced lipid peroxidation in renal microsomes isolated from rats treated with platinum compounds. Cancer Chemother Pharmacol. 1991 ; 28(6) : 427-33.
9. Brady HR, Zeidel ML, Kone BC, Giebisch G, Gullans SR. Differential actions of cisplatin on renal proximal tubule and inner medullary collecting duct cells. J Pharmacol Exp Ther. 1993 ; 265(3) : 1421-8.
10. Anderson ME, Naganuma A, Meister A. Protection against cisplatin toxicity by administration of glutathione ester. FASEB J. 1990 ; 4(14) : 3251-5.
11. Montine TJ, Borch RF. Role of endogenous sulfur-containing nucleophiles in and in vitro model of cis-diamminedichloro-platinum (II)-induced nephrotoxicity. Biochem Pharmacol. 1990 ; 39(11) : 1751-7.
12. 김한섭, 홍순복, 성현제, 문근아, 윤유식. 녹혈의 化學療法 抗癌劑 副作用 抑制 効果. 생약학

- 회지. 2003 ; 34(2) : 145-9.
13. 조수인, 김형우. Cisplatin 유도 신장독성에 대한 蓮根 추출물의 보호 효과. 대한본초학회지. 2003 ; 18(4) : 127-34.
 14. 이경태, 노영수, 안규석, 장성구, 정지창. 생약 제제인 이공산(異功散)의 Cisplatin 유도 신장 독성 보호 효과. 생약학회지. 1998 ; 29(3) : 258-64.
 15. 안창범, 권혜연, 윤현민, 장경진, 송춘호. 黃芩 藥鉞液이 Cisplatin에 의해 유발된 急性腎不全에 미치는 影響. 大韓鍼灸學會誌. 2002 ; 19(3) : 156-67.
 16. 박춘하, 채우석, 윤여충. 車前子藥鉞이 Cisplatin에 의해 유발된 급성신부전에 미치는 影響. 대한침구학회지. 2004 ; 21(2) : 155-64.
 17. 조종관. 消積白朮散의 抗癌效果 및 cisplatin 副作用 減少에 미치는 影響. 대전대논문집. 1996 ; 4(2) : 255-72.
 18. 孫星衍. 神農本草經. 山西省: 山西科學技術出版社. 1991 : 18, 61.
 19. 전국한의학과대학본초학교수. 본초학. 서울 : 永林社. 1994 : 185-6.
 20. 江蘇中醫學院. 中藥大辭典. 서울 : 大星出版社. 1992 : 1316-8.
 21. 박용기, 강병수. 薏苡仁과 苦參의 抗酸化作用에 關한 研究. 대한본초학회지. 2000 ; 15(2) : 57-67.
 22. 박용기. 葛花와 鬱金 및 苦參의 抗酸化作用에 關한 比較研究. 대한본초학회지. 2001 ; 16(1) : 41-53.
 23. Woo-Man Hwang, Ji-Cheon Jeong. Effect of Salviae Radix extract on renal function in cisplatin-intoxicated rabbits. 한방성인병학회지. 1999 ; 5(1) : 234-44.
 24. 김진철, 김미려, 양재하, 최중백. 苦參이 糖尿에 미치는 影響에 關한 實驗的 研究. 동서의학. 1991 ; 16(3) : 47-67.
 25. 한지숙, 신동화. Listeria monocytogenes의 증식抑制에 미치는 枹나무 및 高삼 에탄올 추출물의 分획별 효과. 한국식품과학회지. 1994 ; 26(5) : 539-44.
 26. 조 훈, 원성란, 양은영, 김종수, 유일수, 류도곤 외. 高삼추출물의 항균효과. 약학회지. 1999 ; 43(4) : 419-22.
 27. 백승화, 강길웅, 최은영. 高삼 메탄올 추출물의 항균효과에 關한 연구. 기초과학연구지. 2000 ; 18(1) : 111-4.
 28. 이현옥, 이경희, 박남규, 정승일, 백승화, 한동민. 高삼의 Streptococcus mutans에 대한 항세균 효과. 한국식품영양학회지. 2000 ; 13(6) : 539-46.
 29. 권오을, 남창규, 정찬길. 高삼이 家兔의 血管收縮抑制에 미치는 影響. 세명대학교 한의학연구소 논문집. 1999 ; 2 : 41-54.
 30. 권강범, 박천수, 김인규, 김현규, 최기방, 김용복 외. 苦參 추출물이 배양 심장내피세포에 미치는 影響. 동의생리병리학회지. 2003 ; 17(1) : 220-4.
 31. 권강범, 이호승, 김인수, 김인규, 류도곤. 苦參 추출물이 XO/HX에 의해 손상된 血管內皮細胞에 미치는 影響(I). 동의생리병리학회지. 2003 ; 17(2) : 549-52.
 32. 김상범, 권강범, 박준수, 박관하, 류도곤. 苦參 유기용매 分획층이 적출 심장에 미치는 影響. 동의생리병리학회지. 2002 ; 16(1) : 160-4.
 33. 송호준, 하대호, 유교상, 박승택, 이강창, 서부일. 메틸水銀의 心筋毒性에 대한 苦參의 影響. 대한본초학회지. 2002 ; 17(2) : 119-24.
 34. 조훈, 양은영, 김종수, 유일수, 류도곤, 강길웅 등. L1210 및 P388D₁에 대한 高삼 메탄올 추출

- 물의 세포독성에 관한 연구(Ⅱ). 생약학회지. 1999 : 30(4) : 351-4.
35. 崔昇勳. 東醫腫瘍學. 서울 : 행림출판. 1995 : 13-4, 25-7, 37-8.
36. 서울대학교 의과대학. 종양학. 서울 : 서울대학교 출판부. 1996 : 1-3, 137-43, 193-205.
37. 金井泉, 金井正光. 臨床検査法提要. 서울 : 고문사. 1993 : 485, 543, 708, 731.