

마우스에 있어서 Cimetidine의 免疫毒性에 미치는  
人蔘抽出物の 影響

안 영 근·이 상 근

원광대학교 약학대학

The Effect of Panax Ginseng Extract on the  
Immunotoxicity of Cimetidine in Mice

Ahn, Young-Keun and Lee, Sang-Keun

College of Pharm., Won Kwang Univ.

ABSTRACT

The immunopotentiating effects of petroleum ether extract, ethanol extract and butanol fraction of panax ginseng on the immunotoxicity of Cimetidine were investigated in ICR mice. Immune responses were evaluated by antibody production, Arthus reaction, delayed type hypersensitivity (DTH), and rosette forming cell (RFC) in mice, sensitized and challenged with sheep red blood cells.

To investigate the change of the non-specific immune responses, phagocyte activity and number of leukocytes in peripheral blood were measured also.

The results of this study are summarized as followings;

1. Cimetidine treated group as compared with normal group generally decreased HA, 2-MER, RFC, number of circulating leukocytes and phagocyte activity whereas increased Arthus reaction and DTH.
2. The panax ginseng petroleum ether extract combined administration group as compared with the control group remarkably increased HA, 2-MER, number of circulating leukocytes and phagocyte activity.
3. The panax ginseng ethanol extract combined administration group as compared with the control group remarkably increased Arthus reaction, DTH, HA, RFC, number of circulating leukocytes and phagocyte activity.
4. The panax ginseng butanol fraction combined administration group as compared with the control group remarkably increased Arthus reaction, HA, 2-MER, RFC,

number of circulating leukocytes and phagocyte activity.

## 緒 論

imidazole環을 가진 cimetidine은 H<sub>2</sub> blocker로서胃酸分泌를 仲介하는 H<sub>2</sub> 受容體를 遮斷하는 機能을 가지며, 胃壁細胞에 依한 胃酸分泌를 強力하게 抑制하여 消化性潰瘍이나 胃酸過多 및 上部消化官出血 等에 탁월한 效果가 있음이 臨床報告에 依해 立證되었다<sup>1~3)</sup>.

cimetidine의 免疫에 관한 報告로서 Alfred는 腫瘍을 移植한 mouse에 cimetidine을 投與하여 壽命을 延長시키<sup>4)</sup>과 同時에 IgM抗體反應이 增加됨을 報告하였으며<sup>5)</sup>, Flodgen 等은 melanoma 患者에 있어서 cimetidine이 interferon을 增加시켰음을 報告하였고<sup>6)</sup>, John 等은 cimetidine이 히스타민 受容體 즉, H<sub>2</sub> 受容體拮抗藥의 二次의 效果로서 T suppressor cell (T<sub>s</sub>) 機能을 抑制하여 抗體生産과 cell-mediated cytotoxicity를 增加시켰다고 報告하였고<sup>7)</sup>, Kristoffer는 in vitro에서 cimetidine이 natural killer cell (NK cell)의 活性을 增加시켰음을 報告하였다<sup>8)</sup>. Badger는 cimetidine을 投與한 BAL/C mouse에 있어서 sheep red blood cell (SRBC)에 대한 IgM 항체 반응을 增加시킨다고 하였고<sup>9)</sup>, Deepak는 cimetidine이 T<sub>s</sub>의 機能을 抑制하여 腫瘍의 免疫治療에 效果가 있음을 報告하였다<sup>9)</sup>. 이와같이 cimetidine을 短期間投與時에는 免疫增強作用이 있는 것으로 報告된 反面, 長期間投與時 副作用으로 抗男性 hormone 作用, 血中 prolactin 分泌促進作用 및 藥物代謝阻害作用 等이 있다고 하였으며<sup>10~14)</sup>, List는 mouse에 있어서 cimetidine을 4週間 投與時 白血球 數가 減少됨을 報告하였으며<sup>15)</sup>, Ahn 等은 mouse에 cimetidine을 4週間 投與時 體液性 및 細胞性免疫과 大食細胞의 活性低下를 報告하였고<sup>16)</sup>, Jacques는 3週間 cimetidine을 投與한 mouse에 있어 plaque forming cell (PFC)을 減少시켜 體液性免疫을 低下시켰음을 報告하였다<sup>17)</sup>.

한편 人蔘(*Panax ginseng* C.A. Meyer, *Araliaceae*)은 東洋의 *Panacea*과 일컬어질 정도로 그 藥效가 매우 다양하다.

Brekman 等은 人蔘이 adaptogen 效果가 있어서 多樣하고 廣範圍한 效能을 갖는다고 하였다<sup>18)</sup>. 계속적인 과학적 研究를 통해 人蔘에 對하여 立證된 여러가지 藥理학적 效能에는 肝의 保護 및 解毒作用<sup>19~21)</sup>, 蛋白質合成促進作用<sup>22)</sup>, 脂質代謝의 促進作用<sup>23~25)</sup>, 抗酸化效果<sup>26,27)</sup>, 血糖降下作用<sup>28~30)</sup>, 造血作用<sup>31,32)</sup>, 放射線에 對한 防禦效果<sup>33,34)</sup>, 中樞神經系에 對한 作用<sup>35~37)</sup>, 內分泌促進作用<sup>38,39)</sup> 및 循環器에 對한 作用 等<sup>40~42)</sup>이 報告되었다. 특히 최근에는 人蔘의 癌과 免疫에 관한 研究에 관심이 집중되고 있다.

人蔘의 癌에 대한 研究로 Hwang 等은 암세포 증식억제효과는 人蔘의 saponin계 成分에는 없고 人蔘의 지용성 성분중에 있으며<sup>43)</sup> 또한 Ha 等은 人蔘의 암발생 예방 및 치료효과와 기전은 人蔘이 NK cell의 活性을 非特異的으로 增加시켰기에 기인한다고 하였다<sup>44)</sup>.

人蔘의 免疫機能에 관한 研究로는 Jie 等은 人蔘 수침액이 抗體生産을 增加시켰으며 특히 NK cell의 活性을 增加시켰다고 報告하였고<sup>45)</sup>, Ahn 等은 mitomycin C와 benzopyrene에 依한 免疫機能抑制作用에 대하여 人蔘의 n-butanol 分割이 體液性 免疫修飾作用이 있다 하였고, 人蔘의 ethanol 抽出物과 人蔘의 石油 ether 抽出物은 體液性 및 細胞性 免疫修飾作用이 顯著하다고 報告하였다<sup>46)</sup>. 또한 Ha 等은 人蔘 抽出物의 投與가 細胞性 免疫反應을 增加시켰음을 報告하였다<sup>47)</sup>.

以上에서와 같이 cimetidine의 生體機能 및 免疫反應에 對한 研究報告는 많으나, 人蔘 抽出物과 cimetidine과 관련된 免疫影響에 관한 研究는 報告된 바 없었다.

이에 著者 等은 人蔘 抽出物의 各 分割이 cimetidine의 免疫抑制作用에 對한 免疫修飾效果가 期待되어, 本 實驗을 實施하여 몇가지 有意한 結果를 얻었기에 이를 報告하는 바이다.

**實驗材料 및 方法**

**1. 實驗 動物**

生後 5~6週齡, 體重 17~21 g의 ICR male mouse를 경남축산(경기도 화성군 소재)에서 分讓 받아 市販飼料(第一飼料 Co.: 粗단백질 22.5% 以上, 粗지방 3.5% 以上, 粗섬유 7.0% 以下, 粗회분 10.0% 以下, 칼슘 0.7% 以上)로 1週肝 給食시켜 適應시킨 後에 20마리를 1群으로 하고 全體를 5群으로 分類하여, 온도 23±2°C, 습도 50~60%로 유지되는 恒온恒습 사육실에서 4週間 飼育하였다.

**2. 供試 藥物의 調製 및 投與**

① Cimetidine 용액의 調製 및 투여

cimetidine(중외제약)을 0.9% saline에 용해하여 체중 kg당 32 mg을 대조군 및 實驗群에 4週間 1일 1회 일정한 시각에 경구로 投與하였다.

② 人蔘成分의 抽出 調製 및 投與

錦山産 4年根 白蔘을 細末로 하여 다음과 같이 調製하여 供試 投與하였다.

· 人蔘 n-butanol 抽出分割의 調製 및 投與

Namba 等의 方法에 依하여<sup>48)</sup> 얻어진 人蔘 n-butanol 分割物 500 mg을 Phosphate Buffered Saline(以下 PBS: Gibco laboratories co.) 100 ml에 懸濁시켜 1日, 1回 50 mg/kg을 腹腔內 注射하였다. Namba 等에 의한 人蔘 n-butanol 分割物 抽出方法은 Fig. 1과 같다.

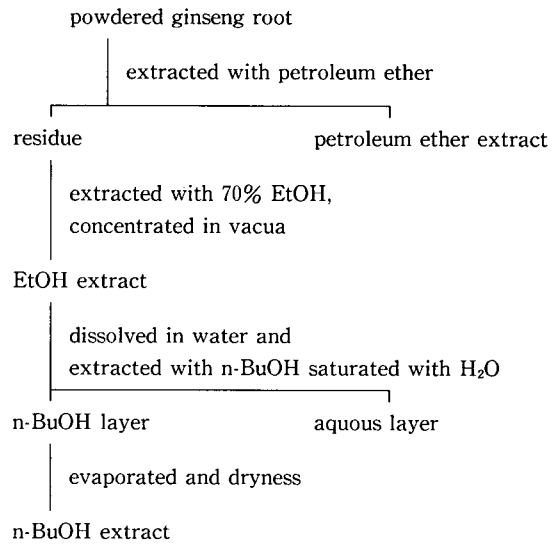
· 人蔘 ethanol 抽出液의 調製 및 投與

70% ethylalcohol(Duksan pharmaceutical co. ltd)에 人蔘細末 50 g을 넣고 70°C의 水浴상에서 3時間 환류냉각 抽出, 여과한 다음 이 여액을 서서히 減壓濃縮시키고 용매를 증발시킨 다음, 이 人蔘 ethanol 抽出物 1 g을 PBS 100 ml에 懸濁시켜 1日, 1回 100 mg/kg을 腹腔內 注射하였다.

· 人蔘石油 ether 抽出物의 調製 및 投與

人蔘細末 50 g을 300ml 石油 ether(Duksan pharmaceutical co. ltd., bp. 40~45°C)에 넣고 15時間 동안 soxhlet 抽出裝置로 抽出하였다. 위에서

얻은 粗 抽出物을 減壓濃縮하고 냉장고에 保管하여 使用하면서 使用 後에는 N<sub>2</sub> gas를 충전시켜 保管하였다. 이 人蔘 石油 ether 抽出物 100 mg을 少量의 無水 alcohol에 습윤시키고 PBS 100 ml에 懸濁시켜 1日, 1回 10 mg/kg을 腹腔內 注射하였다.



**Fig. 1. Extraction Procedure from the Powdered White Ginseng.**

**3. 體重 및 臟器의 重量計測**

① 體重: 實驗動物의 體重은 供試 藥物投與 開始日과 最終日 約 24시간 前에 절식시킨 後, 同一한 時間에 測定하였다.

② 臟器의 重量: 最終 藥物投與 2日 後에, 實驗動物의 頸動脈을 切斷 採血한 後, 肝臟, 脾臟 및 胸腺을 各各 摘出하여, 그 重量을 測定하여 對 體重 百分比를 求하였다.

**4. 抗原의 調製 및 免疫**

① 抗原: 本 實驗에서는 緬羊 赤血球(Sheep Red Blood Cell 以下 S-RBC)를 使用하였는데, 그 方法은 雄性緬羊의 頸動脈으로부터 heparin 處理 注射器로 採血한 後 同量의 Alserver's 氏液(pH 6.1)을 加하여 4°C에서 保存하여 2週日 以內에 使用하

였다. 保存中인 S-RBC를 使用할 때에는 使用 直前 PBS로 3回 遠心 洗滌한 後, 적절한 濃度로 Hanks Balanced Salt Solution(以下 HBSS : Gibco laboratories co.)에 浮遊하여 使用하였다.

② 免疫 : 遠心 洗滌한 S-RBC를 Reed 等의 報告를 參考하여<sup>49)</sup> HBSS에  $1 \times 10^8$  S-RBC/ml의 濃度로 浮遊하고, 浮遊液 0.1 ml ( $1 \times 10^7$  S-RBC)를 mouse의 尾靜脈에 注射하여 1次 免疫을 實施하였다. 2次 免疫은 1次 免疫 4日 後에 mouse의 左側後肢足蹠皮內에  $2 \times 10^8$  S-RBC/ml 浮遊液 0.05 ml ( $1 \times 10^8$  S-RBC)를 注射하여 免疫하였다.

#### 5. 血清의 分離 및 非動化

mouse의 頸動脈을 切斷하여 血液을 採取 凝固시킨 後, 遠心 分離하여 血清을 分離하고 56°C에서 30分間 非動化시킨 後, 4°C에서 保存하여 使用하였다.

#### 6. 赤血球 凝集素價와 2-mercaptoethanol (以下 : 2-ME) 耐性凝集素價의 測定<sup>50,51)</sup>

① 赤血球凝集素價를 microtitration tray (Nunc micro test tray)를 使用하여 다음과 같이 實施하였다. 즉 各 實驗動物로부터 얻은 各 非動化 血清을 各 96 well tissue culture에 HBSS로 2倍 系列로 稀釋한 後, HBSS에 浮遊한 0.5% S-RBC 0.025 ml를 잘 混合한 다음, 37°C에서 18時間 靜置하여 赤血球의 凝集類型을 觀察判讀하였으며, 凝集을 일으키는 血清의 最高稀釋度를 그 血清의 凝集素價로 하였다.

#### ② 2-ME 耐性凝集素價의 測定

各 血清의 2-ME 耐性凝集素價를 判定하기 爲하여, 0.15 N 2-ME (Eastman Kodak co.)로 血清을 處理하여 2-ME耐性抗體를 immunoglobulin G (IgG) 抗體로, 2-ME로 處理하기 前의 抗體를 2-ME 感受性 抗體 또는 IgM 抗體로 判讀하였는데, 判讀方法은 다음과 같이 實施하였다. 즉 血清의 2-ME 處理는 0.15 N 2-ME가 含有된 HBSS로 血清을 稀釋하고 蒸發하지 않도록 tray를 密封하여

37°C에서 30分間 放置한 後, S-RBC를 加하여 凝集素價를 上記한 方法으로 檢査하였다.

#### 7. 足蹠腫脹反應 檢査(foot pad swelling test)

Arthus (antibody mediated hypersensitivity) 및 遲延型過敏反應 (Delayed Type Hypersensitivity 以下 ; DTH)을 測定하기 爲하여 Yoshikai 等이 記述한 方法에 準하여 다음과 같이 實施하였다<sup>52)</sup>. 즉 1次 免疫 4日 後에 S-RBC 0.05 ml ( $1 \times 10^8$ )를 mouse의 左側後肢足蹠에 皮內注射하였다. 注射 後 一定時間 經過한 後, 腫脹의 두께를 0.01 mm 눈금 microcaliper (Mitutoyo mfg. co. ltd.)로 測定하였으며, 腫脹程度의 測定에 따른 誤차를 피하기 爲하여 2回 測定한 數值를 平均하였다. 判讀基準은 Sugimoto의 判讀基準에 따라 3時間 經過 後의 反應을 Arthus 反應, 24時間 經過 後의 反應을 遲延型過敏反應 (DTH)으로 看做하였다. 足蹠腫脹指數는 다음과 같이 하였다.

Foot pad swelling index

$$= \frac{\text{腫脹 두께} - \text{正常 두께}}{\text{正常 두께}} \times 100$$

#### 8. 脾臟細胞 浮遊液의 調製<sup>49)</sup>

脾臟을 mouse로부터 無菌의으로 摘出하여 Minimum Essential Medium (以下 MEM : Gibco laboratories co.)에 조심스럽게 粉碎한 後, nylon mesh로 濾過하여 死細胞塊를 除去하였으며, 寒冷 MEM으로 4°C에서 3回 遠心 洗滌한 後, 脾臟細胞 數가  $2 \times 10^7$  cell/ml가 되도록 HBSS에 浮遊시켰다. 每 實驗때 마다 脾臟細胞의 生存率 檢査를 實施하였는데 이 檢査는 trypan blue exclusion method로 다음과 같이 하였다. 즉 試驗管에 0.2 ml의 細胞 浮遊液을 넣은 後, 0.1 ml의 trypan blue dye 溶液을 加하여 5分 經過後, 血球計算板에서 無色 生細胞와 赤色으로 染色된 死細胞의 數를 센 후, 그 百分率을 計算하였다. 이때 細胞 生存率 이 95% 이상 되었다.

### 9. 脾臟細胞의 Rosette 形成細胞(以下 ; RFC)의 檢出

脾臟細胞의 rosette 形成細胞의 檢査는 Garvey 및 Elliot 等이 記述한 方法에 準하여 다음과 같이 實施하였다<sup>53,54</sup>. 즉 脾臟細胞 浮遊液 ( $2 \times 10^7$  cell/ml) 0.025 ml를 試驗管에 넣은 後, HBSS에 浮遊한 S-RBC ( $2 \times 10^8$  cell/ml) 0.025 ml를 넣고 混合하여  $200 \times g$ 에서 12分間 遠心分離한 後,  $4^\circ C$ 에서 2時間 遊置하였다. 그 後 조심스럽게 흔들어 再浮遊시킨 後, 이 再浮遊液 1滴을 血球計算板에 떨어뜨리고 RFC를 檢鏡 觀察하였다. 檢鏡時 脾臟細胞에 S-RBC가 3個 以上 부착한 細胞를, RFC로 判定하여 다음 式에 計算하였다.

Rosette forming cell (%)

$$= \frac{\text{No. of rosette forming cells}}{\text{Total cells counted} \times \% \text{ Viability}} \times 100$$

### 10. 大食細胞의 活性檢査

大食細胞의 食食能力을 測定하고자 本 實驗에서는 Biozzi 等이 記述한 方法에 準하여 다음과 같이 實施하였다<sup>55</sup>. 즉 最終 藥物投與 2日 後에 rottring ink를 滅菌蒸溜水에 녹인 1% gelatin液으로 6倍 稀釋한 懸濁液을 調製하여  $37^\circ C$ 에 保管하였다. 위와 같이 調製한 colloid狀 炭素懸濁液을 mouse 體重 g當 0.01 ml씩 mouse의 尾靜脈內로 注射하였다. 그 後 mouse의 眼窩後部靜脈血管叢 (retro orbital plexus)을 calibrated heparinized capillary tube ( $20 \mu l$ ; micro hemocrit)로 穿刺하여  $20 \mu l$ 의 血液을 10分, 20分, 30分 間隔으로 採血하여 0.1% sodium carbonate(蒸溜水에 溶解한 液) 溶液 2 ml가 든 vial에 넣어서 赤血球가 溶解되도록 잘 混和하였다. 이어서 吸光度를 600 nm에서 測定하고 다음의 公式에 따라 計算하였다. 實驗動物의 體重, 肝 및 脾臟의 무게를 測定하고, 이들로부터 phagocytic coefficient 및 corrected phagocytic index를 計算하였다.

Corrected phagocytic index

$$= \frac{W}{L+S} \times \sqrt[3]{K}$$

W ; Body weight

L ; Liver weight

S ; Spleen weight

K ; Phagocytic coefficient(測定濃度の 10倍 數를 log로 轉換하고 時間에 對하여 plot한 graph 曲線)

### 11. 末梢循環 白血球 數의 測定

mouse의 眼球靜脈叢으로부터 末梢血液을 採血하여 Türk 液으로 稀釋하여 血球計算板上에 滴한 後 白血球 總數를 測定하였다.

### 12. 統計學的 分析

모든 資料는 mean  $\pm$  standard deviation로 나타내었으며, 有意性 檢定은 student's t-test로 行하였다.

## 實驗 結果

mouse에 있어서 cimetidine의 免疫毒性에 미치는 人蔘 抽出物의 影響을 구명하고자 實施한 本 實驗의 結果는 다음과 같다.

### 1. 體重, 肝臟, 脾臟 및 胸腺의 重量變化

#### ① 體重의 變化

各 群의 體重變化는 Table 1에서와 같다. 正常群에서  $33.03 \pm 12.58\%$ 의 增加를 보인 反面 cimetidine 單獨 投與群에서는  $21.53 \pm 15.49\%$ 의 增加를 보인데 비하여 cimetidine과 人蔘의 ethanol 抽出物 併用投與群에서는  $26.28 \pm 12.86\%$ 로 有意性 있는 增加를 보였다.

#### ② 肝臟의 重量變化

各 群의 肝臟重量變化는 Table 2에서 보는 바와 같다. 肝臟對 體重 重量比는 正常群이  $5.58 \pm 0.47\%$ 의 增加를 보이고 cimetidine 單獨 投與群에서는  $5.07 \pm 0.39\%$ 인데 비하여 cimetidine과 人蔘의 石油 ether 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘의 ethanol 抽出物 併用投與群 및 cimetidine과 人蔘의 butanol 分割物 併用投與群은 各各  $5.86 \pm$

**Table 1. Effect of Panax Ginseng Extract on the Body Weight on the Immunosuppressed Mice by Cimetidine.**

Group	Initial wt. (gm)	Final wt. (gm)	Increasing rate (%)
Vehicle	17.47±1.21	23.24±3.03	33.03±12.58
Cimetidine	16.49±1.39	20.04±3.64	21.53±15.49
Cimetidine+人蔘 petr. ether ext.	17.70±1.65	21.89±4.14	23.67±16.65
Cimetidine+人蔘 EtOH ext.	16.78±1.18	21.19±2.50	26.28±12.86*
Cimetidine+人蔘 BuOH frt.	16.40±2.39	19.74±2.84	20.37±10.49

Cimetidine (32 mg/kg) was orally administered to ICR mice once a day for 28 consecutive days.

White ginseng petroleum ether extract (10 mg/kg), white ginseng ethanol extract (100 mg/kg) and white ginseng n-butanol fraction (50 mg/kg) were injected intraperitoneally to ICR mice once a day for 28 consecutive days.

Each value is the mean±S.D. of results obtained from 10 mice.

Asterisks denote the significances of difference between cimetidine — treated control group and cimetidine plus white ginseng extract — treated groups (\*p<0.05).

**Table 2. Effects of Panax Ginseng Extract on the Liver Weight on the Immunosuppressed Mice by Cimetidine.**

Group	Liver wt. (gm)	Liver wt. / Body wt. ×100 (%)
Vehicle	1.03±0.17	5.58±0.47
Cimetidine	0.92±0.08	5.07±0.39
Cimetidine+人蔘 petr. ether ext.	1.17±0.29	5.86±1.21**
Cimetidine+人蔘 EtOH ext.	1.52±0.79	7.35±2.62**
Cimetidine+人蔘 BuOH frt.	1.39±0.31	6.82±1.50**

Other legends and methods are the same as described in Table 1 (\*\*p<0.01).

1.21%, 7.35±2.62%, 6.82±1.50%로 顯著的增加를 보였다.

### ③ 脾臟의 重量變化

各 群에서 脾臟對 體重重量比는 Table 3에서와 같다. 正常群에서는 0.60±0.16%이고 cimetidine 單獨投與時에서는 1.15±0.39%로 增加를 보인데 비해 cimetidine과 人蔘의 ethanol 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘의 butanol 分割物 併用投與群은 各各 0.89±0.35%, 0.98±0.23%로 顯著的 減少를 보였다.

**Table 3. Effects of Panax Ginseng Extract on the Spleen Weight on the Immunosuppressed Mice by Cimetidine.**

Group	Spleen wt. (gm)	Spleen wt. / Body wt. ×100 (%)
Vehicle	0.13±0.04	0.60±0.16
Cimetidine	0.21±0.06	1.15±0.39
Cimetidine+人蔘 petr. ether ext.	0.18±0.09	0.89±0.35**
Cimetidine+人蔘 EtOH ext.	0.26±0.16	1.28±0.55**
Cimetidine+人蔘 BuOH frt.	0.28±0.13	0.98±0.23**

Other legends and methods are the same as described in Table 1 (\*\*p<0.01).

### ④ 胸腺의 重量變化

各 群 胸腺의 體重對 重量比는 Table 4에서와 같다. 正常群에서는 0.17±0.08%이고 cimetidine 單獨投與群에서는 0.06±0.03%로 減少를 보인데 비하여 cimetidine과 人蔘의 butanol 分割物 併用投與群은 0.08±0.02%로 약간의 增加를 보였으며 cimetidine과 人蔘의 石油 ether 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘의 ethanol 抽出物 併用投與群에서는 各各 0.09±0.05%, 0.12±0.04%로 顯著的 增加를 보였다.

**Table 4. Effects of Panax Ginseng Extract on the Thymus Weight on the Immunosuppressed Mice by Cimetidine.**

Group	Thymus wt. (gm)	$\frac{\text{Thymus wt.}}{\text{Body wt.}} \times 100$ (%)
Vehicle	0.04±0.02	0.17±0.08
Cimetidine	0.02±0.04	0.06±0.03
Cimetidine+人蔘 petr. ether ext.	0.02±0.09	0.09±0.05**
Cimetidine+人蔘 EtOH ext.	0.02±0.01	0.12±0.04**
Cimetidine+人蔘 BuOH frt.	0.01±0.01	0.08±0.02*

Other legends and methods are the same as described in Table 1 (\*\*p<0.01).

**2. 體液性 免疫反應에 미치는 影響**

① 赤血球 凝集素價 및 2-ME 耐性凝集素價

赤血球 凝集素價 및 2-ME 耐性凝集素價의 結果는 Table 5에서와 같다. 赤血球 凝集素價(HA titer)는 正常群이 6.38±0.52이고, cimetidine 單獨投與群이 2.33±0.82로 減少한데 비하여 cimetidine과 人蔘 石油 ether 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘 ethanol 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘 butanol 分割物 併用投與群은 各各 4.17±0.41, 3.50±0.58, 3.80±0.45로 顯著的 增加를 보였다. 또한 2-ME 耐性凝集素價(MER-HA titer)는 正常群이 6.00±0.11이고 cimetidine 單獨 投與群이 2.65±1.51로 減少한데 비하여 cimetidine과 人蔘의 石油 ether 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘의 butanol 分割物 併用投與群에서 各各 4.00±1.00, 3.40±0.55로 顯著的 增加를 보였다.

② Arthus 反應

Arthus 反應의 結果는 Table 6에서 보는 바와 같이 足蹠腫脹의 두께는 正常群이 8.91±3.57이고 cimetidine 單獨投與群이 16.21±4.43으로 增加한데 비하여 cimetidine과 人蔘의 石油 ether 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘의 ethanol 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘의 butanol 分割物 併用投與群은 各各 13.76±4.03, 11.22±3.72,

**Table 5. Effects of Panax Ginseng Extract on the Antibody Production on the Immunosuppressed Mice by Cimetidine.**

Group	HA titer (log <sub>2</sub> )*	MER-HA titer (log <sub>2</sub> )*
Vehicle	6.38±0.52	6.00±0.11
Cimetidine	2.33±0.82	2.67±1.51
Cimetidine+人蔘 petr. ether ext.	4.17±0.41**	4.00±1.00**
Cimetidine+人蔘 EtOH ext.	3.50±0.58**	3.00±0.12
Cimetidine+人蔘 BuOH frt.	3.80±0.45**	3.40±0.55**

#HA : Hemagglutinin; MER-HA: Mercaptoethanol-resistant HA.

Mice were challenged with 10<sup>8</sup> S-RBC 4 days after sensitization.

On the 5th day, HA titer was assayed. Mean±S.D. (log<sub>2</sub>) of 10 mice.

Other legends and methods are the same as described in Table 1 (\*\*p<0.01).

**Table 6. Effects of Panax Ginseng Extract on the Arthus Reaction on the Immunosuppressed Mice by Cimetidine.**

Group	FPSI
Vehicle	8.91±3.57
Cimetidine	16.21±4.43
Cimetidine+人蔘 petr. ether ext.	13.76±4.03**
Cimetidine+人蔘 EtOH ext.	11.22±3.72**
Cimetidine+人蔘 BuOH frt.	10.83±2.62**

Foot pad swelling was measured after the intradermal challenge of 1×10<sup>8</sup> S-RBC/ml.

FPSI =

$$\frac{\text{Thickness of foot pad (means, after challenge-before challenge)}}{\text{Thickness of foot pad before challenge}} \times 100$$

At 4 hours FPSI was the Arthus reaction.

Other legends and methods are the same as described in Table 1 (\*\*p<0.01).

10.83±2.62로 顯著的 減少를 보였다.

**3. 細胞性 免疫에 미치는 影響**

① 遲延型 過敏反應(Delayed Type Hypersensitivity ; 以下 DTH)

DTH에 대한 結果는 Table 7에서와 같이 足蹠腫

脹의 두께가 正常群은  $2.01 \pm 1.15$ 이고 對照群인 cimetidine 單獨 投與群이  $6.51 \pm 3.37$ 인데 cimetidine과 人蔘의 石油 ether 抽出物 併用投與群은  $6.15 \pm 2.44$  cimetidine과 人蔘의 butanol 分割物 併用投與群은  $5.77 \pm 2.60$ , cimetidine과 人蔘 ethanol 抽出物 併用投與群은  $4.24 \pm 2.86$ 으로 cimetidine과 人蔘 ethanol 抽出物 併用投與群에서 有意性 있는 減少를 보였다.

**Table 7. Effects of Panax Ginseng Extract on the Delayed Type Hypersensitivity on the Immunosuppressed Mice by Cimetidine.**

Group	FPSI
Vehicle	$2.01 \pm 1.15$
Cimetidine	$6.51 \pm 3.37$
Cimetidine+人蔘 petr. ether ext.	$6.15 \pm 2.44$
Cimetidine+人蔘 EtOH ext.	$4.24 \pm 2.86^{**}$
Cimetidine+人蔘 BuOH frt.	$5.77 \pm 2.60$

Foot pad swelling was measured after the intradermal challenge of  $1 \times 10^8$  S-RBC/ml.

FPSI=

$$\frac{\text{Thickness of foot pad (means, after challenge-before challenge thickness)}}{\text{Thickness of foot pad before challenge}} \times 100$$

At 24 hours FPSI was the DTH reaction.

Other legends and methods are the same as described in Table 1 (\*\*p<0.01).

② 脾臟細胞의 Rosette 形成能(Rosette Forming Cell; 以下 RFC)

各 群에서 觀察한 RFC를 %로 換算한 結果는 Table 8에서 보는 바와 같이 正常群이  $1.59 \pm 0.46\%$ 이고, 對照群인 cimetidine 單獨 投與群이  $1.44 \pm 0.46\%$ 인데 비하여 cimetidine과 人蔘의 石油 ether 抽出物 併用投與群이  $1.69 \pm 0.78\%$ 로 有意性 있는 增加를 보였으며, cimetidine과 人蔘의 ethanol 抽出物 및 cimetidine과 人蔘의 butanol 分割物 併用 投與群이 各各  $3.02 \pm 1.40$ ,  $2.34 \pm 0.82$ 로써 對照群에 비하여 顯著하게 增加하였다.

**Table 8. Effects of Panax Ginseng Extract on Rosette Forming Cell on the Immunosuppressed Mice by Cimetidine.**

Group	RFC (%)
Vehicle	$1.59 \pm 0.46$
Cimetidine	$1.44 \pm 0.46$
Cimetidine+人蔘 petr. ether ext.	$1.69 \pm 0.78^*$
Cimetidine+人蔘 EtOH ext.	$3.02 \pm 1.40^{**}$
Cimetidine+人蔘 BuOH frt.	$2.34 \pm 0.82^{**}$

Mice were challenged with  $1 \times 10^8$  S-RBC/ml 4 days after sensitization.

On the 5th day, RFC were assayed.

$$\text{RFC}(\%) = \frac{\text{No. of rosette forming cells}}{\text{Total cell counted} \times \% \text{ Viability}} \times 100$$

Other legends and methods are the same as described in Table 1 (\*\*p<0.01).

#### 4. 大食細胞의 活性 및 末梢循環 白血球에 미치는 影響

##### ① 大食細胞의 活性

大食細胞의 食食能力을 測定하여 corrected phagocytic index로 換算한 結果는 Table 9에서와 같다. 正常群에서  $7.47 \pm 1.66$ 이고 對照群인 cimetidine 單獨 投與群이  $4.12 \pm 0.50$ 으로 減少를 보인데 비해 cimetidine과 人蔘의 石油 ether 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘의 ethanol 抽出物 併用投與群 및 cimetidine과 人蔘의 butanol 分割物 併用 投與群은 各各  $5.39 \pm 1.16$ ,  $4.97 \pm 0.28$ ,  $4.87 \pm 0.22$ 로 顯著한 增加를 보였다.

##### ② 末梢循環白血球數

cimetidine 및 人蔘 抽出物을 4주 投與한 後 mouse의 안구후부 정맥총으로부터 血液을 채취하여 測定한 白血球數는 Table 10에서와 같다. 正常群에서는 白血球가  $7,725 \pm 2,881$ 이고 對照群인 cimetidine 單獨 投與群은  $6,007 \pm 1,295$ 로 減少를 보인데 비하여 cimetidine과 人蔘의 石油 ether 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘 ethanol 抽出物 併用投與群 및 cimetidine과 人蔘의 butanol 分割物 併用 投與群은 各各  $6,637 \pm 588$ ,  $8,482 \pm 518$ ,  $8,265 \pm 1,100$ 으로 對照群에 비하여 顯著한 增加를 보였다.



**Table 9. Effects of Panax Ginseng Extract on the Phagocyte Activity on the Immunosuppressed Mice by Cimetidine.**

Group	Corrected phagocytic index
Vehicle	7.47±1.66
Cimetidine	4.12±0.50
Cimetidine+人蔘 petr. ether ext.	5.39±1.16**
Cimetidine+人蔘 EtOH ext.	4.97±0.28**
Cimetidine+人蔘 BuOH frt.	4.87±0.22**

Corrected phagocytic index is a constant obtained from a formula relating the cube root of K to the ratio of body weight to the weight of the liver and spleen.

Other legends and methods are the same as described in Table 1 (\*\*p<0.01).

**Table 10. Effects of Panax Ginseng Extract on the Number of Circulating Leukocytes on the Immunosuppressed Mice by Cimetidine.**

Group	Number of circulating leukocytes (/mm <sup>3</sup> )
Vehicle	7,725±2,881
Cimetidine	6,007±1,295
Cimetidine+人蔘 petr. ether ext.	6,637± 588**
Cimetidine+人蔘 EtOH ext.	8,482± 518**
Cimetidine+人蔘 BuOH frt.	8,265±1,100**

Other legends and methods are the same as described in Table 1 (\*\*p<0.01).

**考 察**

H<sub>2</sub>-receptor antagonist인 cimetidine은 胃潰瘍, 胃酸過多, 十二指腸潰瘍 등 消化性疾患 治療劑로 다양하게 使用되고 있으나, 장기간 投與로 인한 副作用으로 抗男性 Hormone 作用, 血中 prolactin 分泌促進作用 및 藥物代謝阻害作用 등이 있다고 하였으며, List는 mouse에 있어서 cimetidine을 4週間 投與時 白血球數가 減少됨을 報告하였다<sup>15)</sup>.

Ha 등은 cimetidine이 細胞性 免疫反應은 增加시키나 體液性 免疫反應은 增加시키지 않는다고 報告하였다<sup>56)</sup>.

한편, 人蔘은 抽出條件에 따라 成分의 차이가 있으며 人蔘의 石油 ether 抽出物은 精유成分, polyacetylene類, 植物 sterol 및 그 배당체 등이 포함되어 있고, 人蔘의 butanol 分割物 主成分은 saponin이고 人蔘의 ethanol 抽出物 主成分은 배당체, nucleotide, peptide 등이<sup>58-62)</sup>. 이러한 人蔘의 抽出物은 非特異的 抵抗을 增加시키고 병적 상태를 正常化 시키는 adaptogen 効果와 病原體에 대한 감수성을 低下시켜 生體의 전반적인 防禦作用을 增強시킨다는 報告 등은 있으나<sup>63-65)</sup> cimetidine과 人蔘과의 免疫에 대한 研究報告는 찾아볼 수 없었던 바 著者는 H<sub>2</sub>-receptor antagonist인 cimetidine과 人蔘을 併用 投與하여 免疫學的인 影響을 규명하고자 본 實驗을 實施한 考察은 다음과 같다.

**1. 體重 및 各 臟器重量에 대한 影響**

本 實驗에서 cimetidine 單獨 投與群은 正常群에 비해 體重 減少를 나타냈으나 cimetidine과 人蔘의 石油 ether 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘 ethanol 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘 butanol 分割物 併用投與群에서는 cimetidine 單獨 投與群에 比하여 體重 增加를 보였다. 이는 人蔘의 免疫 및 生化學的 機能修飾作用에 의한 影響으로 思料된다.

肝臟의 對 體重比는 cimetidine 單獨 投與時 肝重量이 減少한데 비해 cimetidine과 人蔘의 石油 ether 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘의 ethanol 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘의 butanol 分割物 併用投與群에서는 肝臟의 對 體重比가 增加한 것으로 보아 肝의 組織學的 病變이 人蔘에 의해 病變의 變化가 緩慢하여진다는 Hahn 등의 報告로<sup>66)</sup> 미루어 人蔘의 石油 ether 抽出物, 人蔘의 ethanol 抽出物, 人蔘의 butanol 分割物 投與로 reticulum 및 plasma membrane에 대한 cimetidine의 障害를 抑制하였거나 cimetidine에 의해 阻害된 肝의 protein 合成能과 이온의 恒常性 등을 回復시킨 것으로 思料된다.

免疫臟器로 免疫에 重要한 役割을 하는 脾臟의 對 體重比는 cimetidine과 人蔘의 石油 ether 抽出物

併用投與群 및 cimetidine과 人蔘 butanol 分割物 併用投與群에서 脾臟의 對 體重比가 減少되었다.

中樞 淋巴組織으로 T 淋巴球의 分化에 깊이 關여 하고 있는 胸腺의 對 體重比는 cimetidine 單獨 投與群에서 減少하였으나 cimetidine과 人蔘의 石油 ether 抽出物 併用投與群 및 cimetidine과 人蔘의 ethanol 抽出物 併用投與群에서는 cimetidine 單獨 投與群에 比하여 有意한 增加를 보였다. 이는 cimetidine에 의한 胸腺의 障害를 抑制한 結果로 思料된다.

## 2. 體液性免疫反應에 대한 影響

① 赤血球 凝集素價 反應은 免疫赤血球에 대한 抗體와 抗原과의 反應으로써 T dependent antigen 에 대한 免疫 抗體의 量을 나타내는 指標인데, 本 實驗에서의 赤血球 凝集素價와 2-ME 耐性凝集素價는 cimetidine과 人蔘의 ether 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘의 ethanol 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘의 butanol 分割物 併用投與群에서 對照群에 比해서 有意性있게 增加되었다. 이는 人蔘의 石油 ether 抽出物 併用投與群, 人蔘의 ethanol 抽出物 併用投與群, 人蔘의 butanol 分割物 併用投與群 等 全群이 cimetidine에 의한 IgG의 生産抑制를 阻止하였거나 helper T cell의 機能障害에 影響을 미친 것으로 思料된다.

② Arthus 反應은 抗原 抗體 복합체 및 보체 등의 活性化, hapeman 因子の 活性化 및 血小板 凝集 等에 의해 일어나는 組織障害性 過敏反應으로 抗原에 의해 刺戟된 mast cell로부터 유리된 histamine 및 leukotriene이 多形核 白血球의 유주 작용을 增加시키고 유주하여온 多形核 白血球가 lysosomal enzyme을 유리하여 염증반응을 일으키는데 cimetidine 單獨投與群에서는 Arthus 反應이 增加하였으나, cimetidine과 人蔘의 石油 ether 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘의 ethanol 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘의 butanol 分割物 併用投與群에서는 대조군에 比해 有意한 減少를 보였다. 이는 人蔘이 항염증 반응이 있다는 Hahn 等の 報告로<sup>16)</sup> 미루어 人蔘成分중 生體의 非

特異的 抵抗性을 增加시키는 藥物效果인 adaptogenic activity에 의하여 mouse의 病的狀態를 正常化시키기 위한 일종의 炎症反應을 免疫反應으로 조속히 誘導함으로써 야기된 것으로 思料된다.

## 3. 細胞性免疫에 대한 影響

① 足蹠腫脹 反應에 의해 測定한 DTH 反應은 感作 T cell에 의한 lymphokines의 유리에 기인하는 細胞媒介型過敏反應으로 本 實驗에서는 正常群에 比해 cimetidine 單獨 投與群에서 增加를 보였고, cimetidine과 人蔘의 ethanol 抽出物 併用投與群에서는 cimetidine 單獨 投與群에 比하여 DTH 反應이 有意하게 減少되었다. 이는 cimetidine을 投與했을 때 DTH가 增加되었다는 Avella<sup>3)</sup> 等の 報告와 Ha 等の 報告가<sup>56)</sup> 일치하였으며, 人蔘이 T<sub>s</sub>를 생산하는 effector cell을 차단함으로써 DTH가 抑制된다는 Ha 等の 報告로<sup>68)</sup> 미루어 人蔘의 ethanol 抽出物이 helper T cell의 機能을 選擇的으로 刺戟하였을 可能性과 同時에 lymphokines의 生成 또는 macrophage의 活性 等を 增加시킨 것으로 思料된다.

② 脾臟細胞의 rosette 形成細胞(RFC)는 T cell과 大食細胞가 rosette 形成에 關여되는 바<sup>53,54)</sup> 本 實驗에서는 cimetidine 單獨 投與時 RFC가 減少한데 比해 cimetidine과 人蔘의 石油 ether 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘의 ethanol 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘의 butanol 分割物 併用投與群에서는 有意한 增加를 보였다.

이는 人蔘의 ethanol 抽出物과 石油 ether 抽出物이 rosette를 形成해 影響을 미쳤다는 Ahn 等の 報告와<sup>46)</sup> 人蔘이 大食細胞를 活性化하고 活性化된 大食細胞가 rosette를 形成하였을 가능성이 있다는 Ha 等の 報告로 미루어 이는 人蔘의 石油 ether 抽出物, 人蔘의 ethanol 抽出物, 人蔘의 butanol 分割物이 cimetidine에 의하여 저하된 lymphokines 생성과 macrophage 活性을 增加시켜 細胞性免疫을 抗進시킨 것으로 思料된다.

#### 4. 非特異的 免疫에 대한 影響

大食細胞의 活性은 抗原에 대한 免疫能의 發顯 및 interleukines의 分泌에 重要한 役割을 하여 그 大食能이 網狀組織內皮系에 影響을 끼쳤는가를 알기 위한 重要한 指標로 利用되고 있는 바 本實驗의 結果에서 cimetidine과 人蔘의 石油 ether 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘의 butanol 分割物 併用投與群에서는 cimetidine에 의한 phagocyte activity의 低下를 저지하는 效果가 뚜렷하였다.

이러한 結果로 볼 때 人蔘의 石油 ether 抽出物은 膿에 의해 低下된 大食細胞의 活性을 增加시켰다는 Kim 등의 報告로<sup>67)</sup> 미루어 이는 人蔘의 石油 ether 抽出物, 人蔘의 ethanol 抽出物, 人蔘의 butanol 分割物은 cimetidine에 의해 低下된 lymphokines의 生産을 促進함으로써 大食細胞의 活性을 增進시킨 것으로 思料된다.

#### 5. 末梢循環 白血球數에 미치는 影響

cimetidine 單獨 投與群에서 正常群에 비해 減少를 보였고, cimetidine과 人蔘의 石油 ether 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘의 ethanol 抽出物 併用投與群, cimetidine과 人蔘의 butanol 分割物 併用投與群에서는 cimetidine 單獨 投與群에 비해 유의성 있는 增加를 보인 것으로 보였다.

이는 cimetidine을 投與한 mouse에 있어서 白血球數가 減少되었다는 list의 報告와<sup>15)</sup> 人蔘이 shigella군의 endotoxin에 의한 赤血球 減少를 防止하거나 白血球數를 增加시킨다는 Brekhman 등의 報告와<sup>64)</sup> 일치하는 점으로 미루어 人蔘의 石油 ether 抽出物, 人蔘의 ethanol 抽出物, 人蔘의 butanol 分割物이 cimetidine에 의해 抑制된 淋巴球의 活性에 影響을 미쳐 白血球의 生産을 促進하여 白血球數가 增加된 것으로 思料된다.

#### 結 論

mouse에 있어서 cimetidine의 免疫毒性에 미치는 人蔘 추출물의 影響은 다음과 같다.

1. cimetidine 投與群은 正常群에 비해 HA, 2-MER, RFC 및 末梢循環白血球數, 大食細胞 活性은 一般的으로 減少하였으나, Arthus와 DTH는 增加를 보였다.

2. 人蔘 石油 ether 抽出物 併用投與群은 對照群에 비해 Arthus, HA, 2-MER, 末梢循環白血球數 및 大食細胞活性이 顯著하게 增加하였다.

3. 人蔘 ethanol 抽出物 併用投與群은 對照群에 비해 Arthus, DTH, HA, RFC, 末梢循環白血球數 및 大食細胞活性이 顯著하게 增加하였다.

4. 人蔘 butanol 分割物 併用投與群은 對照群에 비해 Arthus, HA, 2-MER, RFC, 末梢循環白血球數 및 大食細胞活性이 顯著히 增加하였다.

5. 이상의 結果로 볼 때 cimetidine 投與에 의해 體液性 免疫, 細胞性 免疫 및 大食細胞 活性과 末梢循環 白血球數를 減少시켰으나, 人蔘 石油 ether 抽出物, 人蔘 ethanol 抽出物, 人蔘 butanol 分割物로 併用投與群에서는 體液性 免疫, 細胞性 免疫 및 大食細胞活性과 末梢循環 白血球數를 顯著히 增加시켰다.

#### REFERENCES

1. Brogden, R.N., Heel, R.C., Speight, T.M., Avery, G.S.; Cimetidine a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy a peptic ulcer disease, *Drugs*, **15**, 99~111 (1978)
2. Feldman, M, Richardson, C.T.; Histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist, *Adv. Intern Med.*, **23**, 1~24 (1978)
3. Avella, J., Binder, H.I., Mason, I.E., Askenase, P.W.; Effect of histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist on delayed hypersensitivity, *Lancet*, **1**, 624 (1978)
4. Brown, Alfred E., Badger, Alison M.; The effect of cimetidine on immune cell function and host response tumors, *Dev. Immunol.*, **17**, 513~519 (1982)
5. Badger, A.M.; The effect of cimetidine on anti-

- body synthesis in vitro and in vivo, Immunology, **48**(1), 151~155 (1983)
6. Flodgen, Per., Sjoegren, Hans Olov.; Influence in vitro on NK and K cell activities by cimetidine and indomethaneous exposure to interferon, Cancer Immunol. Immunother., **19**(1), 28~34 (1985)
  7. Hansbrough, John F.; Prevention of suppressed cell-mediated immunity in burned mice with histamine-2-receptor antagonist drugs, J. Surg. Res., **39**(2), 150~156 (1985)
  8. Kristoffer, Svante.; Differential effects of histamine receptor antagonists on human natural killer cell activity, Int. Arch. Allergy Appl. Immunol., **84**(3), 247~255 (1987)
  9. Deepak M. Sahasrabudhe.; Inhibition of suppressor T lymphocytes T<sub>s</sub> by cimetidine, J. Immunol., **138**(9), 2760~2763 (1987)
  10. Ash, A.S.F., Schild, H.O.; Receptors mediating some action of histamine, Br. J. Pharmacol., **27**, 427 (1966)
  11. Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, C.J., Ganellin, C.R. and Parsons, E.M.; Definition and antagonism of histamine H<sub>2</sub>-receptors, Nature, **236**, 358 (1972)
  12. Rocklin, R.E.; Modulation of cellular immune response in vivo and in vitro by histamine receptor-bearing lymphocytes, J. Clin. Invest., **57**, 1051 (1976)
  13. Rocklin, R.E.; Histamine induced suppressor factor (HSE): Effect on migration inhibitory factor (MIF) production and proliferation, J. Immunol., **118**, 1734 (1977)
  14. Rocklin, R.E., Greineder, D.K., Melmon, K.L.; Histamine induced suppressor factor (HSF): Further studies on the nature of the stimulation and the cell which produces it, Cell. Immunol., **44**, 404 (1979)
  15. List, A.F. *et al.*; Ann. Intern. Med., **108**, 566 (1988)
  16. Ahn, Y.K., Ku, G.B. *et al.*; Experiments were performed on mice to investigate the influences of cimetidine, ranitidine and famotidine on the immune response, 원약, **5**, 34~39 (1988)
  17. Jacques Descotes; Immunotoxicity of drugs acting on the gastrointestinal tract, Immunotoxicology of Drugs and Chemicals, 180~186 (1986)
  18. Breckhman, I.I.; Panax Ginseng, Mediz., Leningrad (1957)
  19. Hahn, D.R.; Pharmacological effects of the ginsenosides Rb<sub>1</sub>, Rg<sub>1</sub> and Re, Proc. 2nd Int. Ginseng Symp., **135** (1978)
  20. Joo, C.N.; The preventive effect of saponin fraction of *Panax ginseng* C.A. Meyer against ethanol intoxication of rat liver, Proc. 4th Int. Ginseng Symp., **63** (1984)
  21. Lee, F.C., Park, J.K., Ko, J.H., Lee, J.S., Kim, K. Y., Kim, E.K.; Effect of *Panax ginseng* extract on the benzo(a)pyrene metabolizing enzyme system, Drug and Chemical Toxicology, **10**(3 & 4), 227 (1987)
  22. Oura, H., Nakashima, S., Tsukuda, K., Ohta, Y.; Effect of ginseng radix extract on serum protein synthesis, Chem. Pharm. Bull., **20**, 980 (1972)
  23. Yamamoto, M., Kumagai, A.; Long term ginseng effects on hyperlipidemia in man with further study of its action on atherogenesis and fatty liver in rats, Proc. 4th Int. Ginseng Symp., **13** (1984)
  24. Joo, C.N.; The preventive effect of Korean ginseng saponins on aortic atheroma formation in prolonged cholesterol fed rabbits, Proc. 3rd Int. Ginseng Symp., **27** (1980)
  25. Kim, S.I., Kim, Y.S., Jeon, B.S. and Lim, C.H.; Effect of ginseng on fat accumulation in the obese rats induced by high fat diet, Korean J. Ginseng Sci., **10**, 167 (1986)
  26. Hong, S.D., Koo, J.D.; The effect of the saponin fraction of *Panax ginseng* C.A. Meyer on the

- antioxidant activity of  $\alpha$ -tocopherol, Proc. 4th Int. Ginseng Symp., **113** (1984)
27. Hahn, B.H.; Research on ginseng in our laboratory, Korean J. Ginseng Sci., **11**, 191 (1987)
  28. Yokozawa, T., Kobayashi, T., Oura, H., Kawashima, Y.; Studies on the mechanism of the hypoglycemic activity of ginsenoside-Rb<sub>2</sub> in streptozotocin-diabetic rats, Chem. Pharm. Bull., **33**, 869 (1985)
  29. Yokozawa, T., Kobayashi, T., Oura, H., Kawashima, Y.; Hyperlipidemiaimproving effects of ginsenoside-Rb<sub>2</sub> in streptozotocin-diabetic rats, Chem. Pharm. Bull., **33**, 3893 (1985)
  30. Waki, I., Kyo, H., Yasuda, M., Kimura, M.; Effect of a hypoglycemic component of ginseng radix on insulin biosynthesis in normal and diabetic animals, J. Pharm. Dyn., **5**, 547 (1982)
  31. 김동집, 홍연선, 한치화, 진중률, 강진영, 최강주, 남기열, 조현찬, 김춘추, 김원일; 골수배양 결과 조혈모세포에 미치는 고려인삼의 효능, 대한혈액학회지, **20**, 71 (1985)
  32. 박용덕, 이인숙, 김명선; 인삼이 사혈성 빈혈회복 및 Erythrokinetics에 미치는 영향, 대한생리학회지, **15**, 9 (1981)
  33. Yonezawa, M., Takeda, A., Katoh, N.; Restoration of radiation injury by ginseng extract, Proc. 3rd Int. Ginseng Symp., **17** (1980)
  34. Yonezawa, M., Takeda, A., Katoh, N.; Restoration of radiation injury by ginseng extract II, Proc. 4th Int. Ginseng Symp., **133** (1984)
  35. Hong, S.A., Park, C.W., Kim, J.H., Chang, Y.K.; The effect of ginseng saponin on animal behavior, Proc. 1st Int. Ginseng Symp., **33** (1974)
  36. Takagi, K.; Pharmacological studies on ginseng, Proc. 1st Int. Ginseng Symp., **119** (1974)
  37. Saito, H., Lee, Y.M.; Pharmacological properties of panax ginseng root, Proc. 2nd Int. Ginseng Symp., **109** (1978)
  38. Hiai, S., Yokoyama, H., Oura, H., Kawashima, Y.; Evaluation of corticosterone secretion-inducing activities of ginsenosides and their prosapogenins and saponins, Chem., Pharm. Bull., **31**, 168 (1983)
  39. Hiai, S., Yokoyama, H., Oura, H.; Adrenocorticotropin and corticosterone secretion by ginseng saponin, Proc. 3rd Int. Ginseng Symp., **77** (1980)
  40. Lee, K.S.; The pharmacological actions of ginseng on cardiovascular system, Proc. 1st Int. Ginseng Symp., **57** (1974)
  41. Matsuda, H., Kubo, M., Mizuno, M.; Pharmacological study on *Panax ginseng* C.A. Meyer (VIII), Shoyakugaku Zasshi, **41**, 125 (1987)
  42. Matsuda, H., Kubo, M.; Pharmacological study on *Panax ginseng* C.A. Meyer (I), Yakugaku Zasshi **103**, 1269 (1983)
  43. W.I. Hwang, 연보(전매기술연구소), **16**, 165 (1976)
  44. 하대유, 이정호; 한국인삼연초연구소 연구보고서, (1982)
  45. Y.H. Jie, S. Cammisuli, M. Baggiolini; Immunomodulatory effects of *Panax ginseng* C.A. Meyer in the mouse, Agents and Action, **15**, 3/4, 386~391 (1984)
  46. Ahn, Y.K., Ku, J.D., Yu, H.M., Jung, J.K., Kim, J.Y.; The effect of Korean ginseng on the immunotoxicity of mitomycin C, Program of the 34rd Annual Convention of the Pharmaceutical Society of Korea, 64 (1985)
  47. 하대유, 이정호; Effect of Korean *Panax ginseng* on immune response in mice, Korean Journal of Immunology, **1**(1), 45~52 (1979)
  48. Namba, T., Yoshizaki, M., Tominari, T., Hase, J.; Hemolytic and its protective activity of ginseng saponin, Planta. Medica, **25**, 28 (1974)
  49. Reed, N.D., Crowle, P.K., Ha, T.; Use of mast cell deficient mice to study host parasite relationships in immuno-deficient animals, B. Sorted. Karger Baselip, 184 (1984)

50. Coombs, R.R.A., Fiset, M.L.; Detection of complete antibodies to egg albumin by means of a sheep red cell egg albumin antigen, *Unit. Brit. J. Exp. Path.*, **35**, 472 (1954)
51. Stavitsky, A.B.; Micro methods for the study of proteins and antibiotics, *J. Immunol.*, **72**, 360 (1954)
52. Yoshikai, Y., Maie, S., Matsumoto, T., Nomoto, K., Takeya, K.; Effect of stimulation and blockade of mononuclear phagocyte system on the delayed foot pad reaction to SRBC in mice, *Immunol.*, **38**, 577 (1979)
53. Garvey, J.S., Cremer, N.E., Sussclorf, D.H.; *Methods in Immunology*, 3rd, 449 (1980)
54. Elliott, B.E., J.S. Haskill; Characteristics of thymus-derived bonemarrow-derived rosette forming lymphocytes, *Eur. J. Immunol.*, **3**, 68 (1973)
55. Biozzi, G., Benacerraf, B., Stuffle, C., Halpern, B.N.; Etude quantitative du 1' activite granulopexique du systeme reticuloentherial chezla souris, *C.R. Soc. Biol. Paris*, **148**, 43 (1954)
56. T.Y. Ha, H.K. Lee, Y.K. Song; Modulation of immune response by cimetidine, *J. Kor. Soc. Microbiol.*, **16**(1), 49~55 (1981)
57. Shin, K.H.; Korean ginseng as adaptogen, *Kor. J. Ginseng Soc.*, **3**, 1 (1978)
58. Bae, H.W.; Korean ginseng, *Kor. J. Ginseng Soc.*, 55 (1983)
59. 高橋三雄, 吉倉正 博; 藥誌, **86**, 1051 (1966)
60. Dabrowski, Z., Wrobel, J.T., Wojtssiewicz, K.; *Phytochem.*, **19**, 2464 (1980)
61. Poplawski, Z., Wrobel, J.T., Glinka, T.; *Phytochem.*, **19**, 1539 (1980)
62. Shin, S.C., Wrobel, J.T., Han, B.H.; *Phytochem.*, **22**, 1817 (1983)
63. Lazalev, H.V., Lublina, E.I., Rosin, M.A.; The condition of nonspecific increased resistance (CNIR), *Patologicheskaya; Experimentaniya*, **3**, 16 (1959)
64. Brekhman, I.I., Dardymov, I.V.; News substances of plant origin which increase nonspecific resistance, *Ann Rev. Pharmacol.*, **9**, 419 (1969)
65. Brekhman, I.I.; 藥用人蔘—その 藥理學的諸問題について, 長野縣. 農政部, (1964)
66. Hahn, D.R.; Study on animal liver excretion function affected by administration of Korean ginseng extracts and ginseng constituents, symposium of Gerontology (Lugano), 93 (1976)
67. 김희배, 안영근, 김주영, 김정훈; The effect of ginseng petroleum ether fraction on immunosuppressed mice by lead acetate (I), *Kor. J. Environ. Toxicol.*, **1**(1), 27~36 (1986)
68. 하대유, 이현구, 송양근; Modulation of immune response by cimetidine, *J. Kor. Soc. Microbiol.*, **16**(1), (1981)