

3-MCA 誘發 上皮腫에 對한 香貝養榮湯과 貝母單味 劑가 免疫反應에 미치는 影響

The Effect of Hyangpaeyangyeongtang and Fritillariae Roylei Bulbus Extracts on the Immune Responses to Epithelioma induced by 3-MCA

金倫範·蔡炳允

慶熙大學校 韓醫科大學 外官科學教室

ABSTRACT

Hyangpaeyangyeongtang, which was first prescribed in the book of Euijonggumgam (醫宗金鑑), has been widely applied to the treatment of scrofula and carbuncle in the neck and tumor as well in the oriental medicine. The Fritillariae roylei bulbus was also used as an anti-tumor medicine.

In order to investigate the effect of Hyangpaeyangyeongtang and Fritillariae roylei bulbus extracts on the immune responses to the epithelioma induced by 3-methylcholanthrene and prostaglandin-F₂ α in mice, the change of epithelioma size was observed and delayed type hypersensitivity, hemagglutinin titer, hemolysin titer, rosette forming cells, natural killer cell activity, lymphocyte transformation, productivity of interleukin-2 and phagocytic activity were also measured.

The results were as follows;

1. The epithelioma size was decreased with statistical significance in the Hyangpaeyangyeongtang group at the 14th day, as compared with the control group.
2. Delayed type hypersensitivity was not shown any decrease in the Hyangpaeyangyeongtang group and the Fritillariae roylei bulbus group, as compared with the control group.
3. Hemagglutinin titer was increased with statistical significance in the Hyangpaeyangyeongtang group, but not in the Fritillariae roylei bulbus group as compared with the control group.
4. Hemolysin titer was increased with statistical significance in the Hyangpaeyangyeongtang group, but not in the Fritillariae roylei bulbus group as compared with the control group.

* 本論文은 1996年度 韓國學術 振興財團의 公募課題 研究費에 의하여 研究되었음.

5. Rosette forming cells were not increased in the Hyangpaeyangyeong tang group, but increased with statistical significance in the Fritillariae roylei bulbus group as compared with the control group.

6. Natural killer cell activity at the ratio 100:1 of effector cells to target cells was increased with statistical significance in the Hyangpaeyangyeongtang group and the Fritillariae roylei bulbus group respectively, and the natural killer cell activity at the ratio of 50:1 and 10:1 of effector cells to target cells Hyangpaeyangyeongtang group was increased with statistical significance as compared with the control group.

7. Lymphocyte transformation was increased in the Hyangpaeyangyeong tang group and the Fritillariae roylei bulbus group respectively, as compared with the control group.

8. Productivity of interleukin-2 was increased in the Hyangpaeyangyeong tang group and the Fritillariae roylei bulbus group respectively, as compared with the control group.

9. Phagocytic activity was not shown any decrease in the Hyangpaeyangyeongtang group and the Fritillariae roylei bulbus group, as compared with the control group.

Key words: Hyangpaeyangyeongtang, Fritillariae roylei bulbus, epithelioma, anti-tumor, immune response, 3-MCA.

I. 緒 論

平均 壽命의 延長으로 인한 老人層의 增加와 生活 環境의 變化에 의해 有害物質이나 日光에 露出될 機會가 많아지면서 皮膚에 發生하는 惡性 腫瘍의 發生頻度는 增加하고 있다^{6,35,42,43,45}).

皮膚의 惡性 腫瘍은 內部 臟器의 惡性 腫瘍과 마찬가지로 治療時機를 놓치면 治療 후 局所的인 後遺症을 誘發 시키고 內部 臟器나 기타 部位에 轉移를 일으켜 生命에 威脅을 加하는 경우도 있다.

惡性 皮膚 腫瘍을 治療하는 方法은 주로 外科的 切除術, 電氣凝固術, 化學療法, 放射線療法 등을 單獨 혹은 竝用하여 施行하고 있는데^{2,6,37,46,57}) 특히 固形腫瘍인 경우 대부분 手術療法를 施行하고 있으며 癌이 局所부위에 限定되어 있지 않을 때는 原因療法의 一環으로 化學療法이나 免疫療法를 治療에 이용하고 있지만

좋은 治療效果를 얻지 못하고 있다^{2,6,37,46,49,57}).

癌은 紀元前부터 人間에게 있었으며, Hippocrates에 의해 臨床樣相이 記述되어 있을 볼 수 있으나²) 東洋의 最古醫書인 黃帝內經에는 癌이라는 글자를 찾아 볼 수가 없다. 이는 癌字가 內腔生腫이라하여 胸腹腔內에 發生하는 腫氣를 뜻하는 狹義의 意味를 갖고 있어서 人體의 어느 部位에서나 發生되는 新生物을 總稱할 수 있는 用語가 아니므로 黃帝內經^{75,76})에서는 癌이라는 單語 대신에 積, 聚, 癰, 癰疽, 癰瘍, 癰腫, 石瘕, 息賁, 腸覃 등으로 表現된 것으로 보인다. 宋代에 出刊된 衛濟寶書⁶³)에서 처음으로 癌이라는 찾아 볼 수 있으며 李梴⁷¹)의 醫學入門에서도 癌이라는 單語가 나타나 있다.

韓醫學에서는 人體의 氣血陰陽不足을 補養하여 各種 虛證을 治療하는 扶正固表法과 病邪를 驅除하는 藥物을 사용하여 實證을 治療하는 祛邪法 그리고 人體의 正氣와 邪氣의 상태에 따

라 正氣를扶助하는 약을 써서 正氣를強化 시키는 동시에 病邪를消除하는 藥物도 같이 投與하여 병을 治愈하는 扶正祛邪法 등 세가지 方法을 適用하여 各種 疾患을 治療하고 있다^{4,7,8)}.

最近에는 癌이 생기면 人體內의 免疫防禦機能이 떨어지거나 抑制되는 것으로 밝혀지면서²⁾ 癌治療을 위하여 免疫力를 증강시켜 癌細胞의 發育을 抑制할 수 있는 腫瘍免疫學的 治療法이 활용되고 있는데 이는 人體內 氣血의 虛實程度에 따라 扶正固表法이나 扶正祛邪法을 사용하여 疾病을 治療하는 韓醫學의 方法과 概念的으로 類似性을 갖고 있으므로 韓藥材의 抗癌效果에 대하여 免疫學的 研究^{18,26,30,31,32,33,41,51)}를 다양하게 진행하고 있는 실정이다.

香貝養榮湯은 清代의 吳謙 등⁶⁸⁾이 著述한 醫宗金鑑에 記載된 것으로 處方構成을 보면 四物湯과 四君子湯을 合方하고 貝母, 香附子, 桔梗을 加味한 것으로 이루어져 있다. 주로 氣血兩虛로 인하여 發生된 上石疝에 사용한다고 하였다. 貝母는 鎮咳祛痰 效果가 뛰어나 臨床적으로 많이 활용되고 있으며^{10,11)} 腫瘍疾患에서는 乳腺癌에 效果的인 것으로 알려져 있다⁶⁴⁾.

이에 著者는 香貝養榮湯과 貝母單味劑가 3-methylcholanthrene으로 誘發된 上皮腫에 대한 生體의 防禦作用 機轉을 免疫學的으로 관찰하여 有意性 있는 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實 驗

1. 動物 및 材料

1) 動物

大韓實驗動物 center에서 分讓 받은 體重 18

~22g의 ICR계 흰색 생쥐를 2주일간 一定量의 固形飼料 (삼양유지, 小刑動物用)와 물을 충분히 供給하면서 實驗室 環境에 適應시킨 후 雌雄을 구별하여 對照群과 實驗群에 分배하여 사용하였다.

赤血球 溶血素價의 測定에 필요한 血清을 얻기 위해서 2.5kg의 家兎를 사용하였으며 이 實驗動物은 一定量의 카푸밀 (제일사료사) 固形飼料과 물을 충분히 供給하면서 飼育하였다.

2) 藥 材

藥材는 市中 乾材藥局에서 구입 精選한 후 사용하였다. 香貝養榮湯의 處方 內容은 吳 등 68)의 醫宗金鑑에 準하였으며 1貼의 分量은 다음과 같고 貝母單味劑의 分量은 李10)의 本草學에 기록되어 있는 1回 最大使用量인 12.0g을 基準으로 하였다. (但 1錢은 4.0g으로 換算함)

3) 檢液의 調製

香貝養榮湯의 5貼 分量 270.0g과 貝母單味劑의 10貼 分量 120.0g을 각각 5,000 ml round flask에 넣고 3,000ml의 蒸溜水를 가하여 冷却器를 附着하고, 3시간 加熱煎湯하여 煎湯液을 rotary evaporator로 減壓 濃縮한 후 完全 乾燥시켜 香貝養榮湯엑기스 90.2g (收得率 33.4%)과 貝母엑기스 32.3g (收得率26.9%)을 얻어 檢液으로 사용하였다.

가. 香貝養榮湯

藥 名	生 藥 名	用量(g)
白 朮	Atractylodis Macrocephalae Rhizoma	8.0
人 蔘	Ginseng Radix	4.0
白茯苓	Hoelen	4.0
陳 皮	Aurantii Nobilis Pericarpium	4.0
熟地黃	Rehmanniae Radix	4.0
川 芎	Cnidii Rhizoma	4.0

藥名	生藥名	用量(g)
當歸	Angelicae Gigantis Radix	4.0
貝母	Fritillariae Roylei Bulbus	4.0
香附子	Cyperi Rhizoma	4.0
白芍藥	Paeoniae Radix	2.0
桔梗	Platycodi Radix	2.0
甘草	Glycyrrhizae Radix	2.0
生薑	Zingiberis Rhizoma	3.0
大棗	Zizyphi Inermis Fructus	3.0
總量		54.0

나. 貝母單味劑

藥名	生藥名	用量(g)
貝母	Fritillariae Roylei Bulbus	12.0
總量		12.0

2. 方法

1) 發癌劑에 의한 上皮腫 誘發^{31, 38, 88)}

털을 깎은 생쥐의 背部皮膚에 3-methylcholanthrene (Eastman Kodak, U.S.A. 이하 3-MCA) 을 acetone에 녹여 0.4%의 溶液으로 하여 주 3회 (월, 수 및 금)씩 8주간 일주기 변동의 차이를 줄이기 위하여 오전 11시에서 12시 사이에 pipette을 이용하여 0.2ml를 局所 塗布하였으며, 滅菌蒸溜水에 녹인 prostaglandin-F₂α(Sigma, U.S.A. 이하 PG-F₂α) 10μg을 3-MCA 局所 塗布 부분으로부터 대칭되는 腹部에 근육주사하여 上皮腫을 誘發시켰다.

2) 檢液의 投與

3-MCA 및 PG-F₂α로 처리한 8주 이후 上皮腫이 發生된 생쥐 10마리를 1군으로하여 對照群, 實驗群 A, B (sample A, sample B)로 나누었다.

각 생쥐의 體重을 測定한 후 對照群에는 2ml

의 생리식염수를, sample A군에는 香貝養榮湯 엑기스 (1g Ex/mouse kg)를, sample B군에는 貝母엑기스 (0.25g Ex/ mouse kg)를 각각 蒸溜水로 稀釋하여 1일 1회 2ml씩 21일간 연속으로 經口投與 하였다.

3) 抗腫瘍에 關한 實驗

(1) 上皮腫 體積 測定

對照群, 香貝養榮湯엑기스投與群, 貝母엑기스投與群에서 檢液 投與 前日과 投與 後 7일째, 14일째 및 21일째에 上皮腫 發生크기를 Talmadge 등⁹²⁾이 記述한 方法에 의하여 上皮腫 體積을 測定하였고, 시간에 따른 上皮腫의 體積變化量을 구하였다.

$$* \text{ 上皮腫體積 (mm}^3\text{)} = 0.5 \text{ ab}^2$$

a: large diameter.

b: small diameter.

$$* \text{ 上皮腫의 體積變化量(mm}^3\text{)} = R\kappa - R_0$$

R κ : tumor size on the κ th day of the treatment.

R₀: tumor size before treatment.

4) 免疫에 關한 實驗

(1) 抗原

緬羊의 頸動脈에서 heparin으로 처리된 주사기를 이용하여 採血한 후, 同量의 Alsever씨액 (dextrose 20.5g/l, citric acid 0.5g/l, sodium chloride 4.2g/l)을 가하여 4℃에서 보존하면서 보존한지 7일 이내의 緬羊赤血球을 抗原으로 사용하였다.

(2) 免疫

생리식염수 및 檢液을 1일 1회 21일간 각각 經口投與한 후 對照群과 香貝養榮湯엑기스 投與群과 貝母엑기스 投與群의 尾靜脈에 5 × 10⁸cells/ml의 농도로 조정된 緬羊赤血球 浮遊液 0.2ml를 주사하여 免疫 시켰다.

(3) 免疫機能低下 誘發¹²⁾

생리식염수와 檢液을 1일 1회 21일간 각각 經口投與한 후 對照群과 香貝養榮湯액기스 投與群과 貝母액기스 投與群에 methotrexate (유한메도트렉세이트정, 유한양행) 1mg/kg을 1일 1회 4일간 經口投與하여 免疫機能을 저하시켰다.

(4) 遲延型 過敏反應의 測定

Mitsuoka 등의 方法^{54,55,80,83,89)}에 따라 免疫시킨 4일 후에 2×10^9 cells/ml로 조정된 緬羊赤血球 浮遊液 0.05ml를 右側 後肢足蹠皮內에 주사하고, 24시간이 경과한 다음 足蹠腫脹 反應檢査를 시행하였다.

足蹠腫脹 정도는 생쥐를 ether로 가볍게 麻醉시키고, digimatic caliper (Mitu-toyo Co., Tokyo, Japan)를 사용하여 左右側 後肢足蹠의 두께를 0.01mm까지 測定하여 左右 足蹠 두께의 차이를 계산하였다.

(5) 採血 및 血清의 分離

足蹠腫脹 反應檢査가 끝난 생쥐를 ether로 가볍게 麻醉하여 海부판에 고정하고 1회용 주사기 (syring, 보인)로 心臟에서 採血한 血液 1ml를 다음 5ml용 plastic tube (Falcon, No. 2058, Oxford, CA., U.S.A.)에 옮긴 후 1시간 동안 室溫에서 방치하고 작은 유리봉으로 응고된 血液을 수회 저은 후 원심분리기로 2,000rpm에서 30분간 원심분리시켜 上層의 血清을 다른 tube에 취하였다. 이 血清을 56℃에서 30분간 非動化시킨 후 赤血球 凝集素價와 赤血球 溶血素價의 測定에 사용하였다.

赤血球 溶血素價 測定에 補體로 사용된 家兔의 血清도 上記와 같은 方法으로 분리하여 非動化하지 않은 상태로 사용하였다.

(6) 赤血球 凝集素價의 測定

緬羊赤血球에 대한 凝集素價 (hemagglutinin titer)를 測定하기 위하여 생쥐의 心臟에서 採血한 血液을 분리하여 얻은 血清을 56℃에서 30

분간 非動化시키고 microtitration plate (Limbro chemical Co., Conn., U.S.A.)의 각 well에 磷酸鹽 緩衝食鹽液 (phosphate buffered saline: PBS, pH 7.2)으로 2배 系列稀釋한 血清 25 μ l에 0.5% 緬羊赤血球 浮遊液을 50 μ l씩 가하여 잘 혼합한 다음 37℃로 조정된 5% CO₂의 培養器內에서 18시간 방치한 후 赤血球 凝集反應을 관찰 판독하였으며, 赤血球 凝集을 일으키는 血清의 最大稀釋倍數를 凝集素價로 算定하였다.

(7) 赤血球 溶血素價의 測定

緬羊赤血球에 대한 溶血素價 (hemolysin titer)를 測定하기 위하여 위의 方法으로 非動化시킨 血清을 microtitration plate의 각 well에 PBS로 2배 系列稀釋한 血清 25 μ l에 0.5% 緬羊赤血球 浮遊液을 50 μ l씩 가한 다음, 각 well에 補體로서 5배 稀釋한 家兔의 血清을 25 μ l씩 가하여 잘 혼합하고 37℃로 조정된 5% CO₂의 培養器內에서 1시간 동안 방치한 후 緬羊赤血球이 완전히 溶血을 일으키는 最大稀釋倍數를 溶血素價로 算定하였다.

(8) 脾臟細胞浮遊液의 準備

採血의 끝난 생쥐를 頸椎 脫骨로 致死시킨 후 腹部를 alcohol로 완전히 塗布하여 無菌적으로 脾臟을 摘出した 다음 脾臟 주위의 조직들을 조심스럽게 제거하고 나서 차가운 完全 培養液 RPMI-1640으로 세척하였다. 준비된 脾臟을 cell dissociation sieve-tissue grinder kit (Sigma, U.S.A.)로 잘게 으갠 뒤 조직과편을 제거하고 RPMI-1640으로 2회 세척하였다. 滅菌된 蒸溜水로서 hypotonic shock를 일으켜 赤血球를 파괴한 후 10배의 Hank's balanced salt solution (HBSS: Gibco, No. 310-4020)으로 2회 세척하고 다시 RPMI-1640으로 1회 세척한 후, 10% 牛胎兒血清 (fetal bovine serum: FBS)이 첨가된 RPMI-1640배지에 脾臟 淋巴球를 再浮遊하였다.

(9) Rosette 形成細胞數의 測定

Rosette 形成細胞 (rosette forming cells: RFC)의 測定은 Bach 등^{77,79,84}의 方法에 準하여 測定하였으며, 원심세척한 脾臟細胞浮遊液을 1×10^7 cells/ml의 농도로 조정 한 것과 3×10^8 cells/ml의 농도로 조정 한 緬羊赤血球浮遊液을 12×75 mm plastic tube (Falcon No. 2058, Oxford, CA., U.S.A.)에 각 0.5ml씩 넣고 혼합하여 원심분리기로 980 rpm에서 5분간 원심분리시킨 후, 4℃ 冷却槽에서 30분간 방치 후, HBSS 1ml를 가하면서 細胞를 再浮遊 시킨 다음 細胞浮遊液을 혈구계산판 (American Optica, Buffalo, N.Y., U.S.A.) 위에 한 방울 떨어 뜨리고 45배율로 檢鏡 觀察하였다.

脾臟細胞에 緬羊赤血球가 4개이상 부착된 경우를 rosette 形成細胞로 정하여 10^6 脾臟細胞 당 10^3 rosette 形成細胞數를 算定하였다.

(10) 自然殺害細胞의 活性度 測定

가) 作動細胞의 準備

脾臟細胞를 作動細胞로 사용하였다.

나) 標的細胞의 準備

自然殺害細胞의 殺害能 測定時의 標的細胞는 韓國細胞柱銀行에서 분양받은 생쥐 유래 YAC-1 淋巴腫 細胞 (TIB-160)를 사용하였다. 분양받은 후 본 實驗室에서 FBS가 10% 첨가된 混合培地로 繼代培養하면서 測定하였다.

다) 細胞毒性的 測定

① 基本方法

細胞毒性實驗은 Promega사의 非放射 活性細胞 毒性分析 kit를 사용하였다. 즉 細胞의 溶解時에 방출되는 lactate dehydrogenase (이하 LDH)가 酵素反應으로 붉은 색의 結晶을 생성하는데, 이를 ELISA판독기를 이용하여 가시광선영역의 파장 (490nm)으로 吸光度를 測定하여 溶解된 細胞의 수를 測定하는 것이다.

② 對照 well의 準備

오차를 補正하기 위하여 5종류의 對照 well을 두었다.

對照 well 1은 標的細胞의 LDH 自然放出量을 나타내는 것으로 最適數의 標的細胞 100μ 와 培地 100μ 로 구성하였다.

對照 well 2는 標的細胞의 LDH 最大放出量을 나타내는 것으로 最適數의 標的細胞 100μ 와 培地 100μ 로 구성하였으며 培養이 끝나기 45분전에 20μ 의 溶解溶液 (lysis solution)을 첨가하였다.

對照 well 3은 作動細胞의 LDH 自然放出量을 나타낸 것으로 最適數의 作動細胞 100μ 와 培地 100μ 로 구성하였다.

對照 well 4는 溶解溶液을 첨가하여 발생하는 부피의 변화에 의한 오차를 補正하기 위한 것으로 培地 200μ 와 溶解溶液 ($\times 10$) 20μ 로 구성하였다.

對照 well 5는 培地の background로서 培地內 血清이나 phenol red에 기인한 LDH의 活動能을 補正하기 위한 것으로 培地 200μ 로 구성하였다.

③ 測定方法

自然殺害細胞 活性度の 細胞毒性能 測定은 YAC-1細胞를 標的細胞로 이용하여, FBS가 첨가된 混合培地에 5×10^4 cells/ml의 농도로 製造하고, 96 well 미세세포배양판 (U-bottom plate)에 well 당 100μ 씩 分柱한 후, 作動細胞와 標的細胞의 비가 100:1, 50:1, 10:1이 되도록 FBS가 10% 첨가된 混合培地에 각각 5×10^6 cells/ml, 2.5×10^6 cells/ml, 5×10^5 cells/ml의 농도로 조정된 脾臟細胞를 well에 100μ 를 分柱하여 최종 부피가 200μ /well이 되도록 하였다. 위의 方法에 의해 對照 well을 준비하고 미세세포배양판을 1,100rpm에서 4분간 원심시킨 후, 4시간동안 37℃, 5% CO₂의 培養器에서 培養하였다. 또한 培養完了 45분전에 對照 well 2에 100μ 당

10 μ l의 溶解溶液 ($\times 10$)을 첨가하였다. 終了時 37 $^{\circ}$ C, 1,100rpm에서 4분간 원심분리 하였고, 새로운 96 well plate (Flat-bottom plate)에 上層液을 50 μ l 옮긴 후, 測定 buffer solution 12ml를 基質 混合器에 넣어 再組合基質을 만든 후, 각 well에 50 μ l씩 넣고 常溫에서 30분간 培養하였다. 이 때 알루미늄 foil로 빛을 차단하였다. 培養 후 50 μ l의 整地溶液을 각 well에 넣은 후 주사기로 거품을 제거하였고, 그 후 1시간 이내에 490nm에서 吸光度를 測定하였다. 測定된 實驗값, 標的細胞 LDH 自然放出값, 作動細胞 LDH 自然放出量에서 培地の background값을 빼고, 標的細胞 LDH 最大放出量에서 부피 補正값을 뺐다. 그 후 다음의 공식에 의하여 細胞毒性能을 測定하였다.

$$\text{Cytotoxicity (\%)} = \frac{(A - B) - C}{D - C} \times 100$$

A: 測定된 實驗값 - culture medium background.

B: effect cell spontaneous LDH release - culture medium background.

C: target cell spontaneous LDH release - culture medium background.

D: target cell maximum LDH release - volume correction control.

(11) 淋巴球 增殖能 測定

위의 方法으로 浮遊된 脾臟淋巴球을 1×10^6 cells/ml의 농도로 조정 한 뒤, T 細胞 有絲分裂 誘導物質인 concanavalin-A (Sigma, U.S.A.)를 10 μ g/ml의 농도로 첨가하고, 96 well microplate에 well당 100 μ l씩 分柱한 후, 37 $^{\circ}$ C로 조정된 5% CO₂ 培養器에서 72시간 培養한 다음 細胞柱를 採集하였다. [³H]-thymidine (New England Nuclear, Boston MA, U.S.A.)을 각 well 당 1 μ Ci

씩 가하여 18시간 동안 첨가 培養하였다. 그 후 자동세포수집기 (Skatron, Skatron instrument, Norway)로 glass fiber filter 상에 수거한 후, 이를 室溫에서 건조시킨 뒤 counting vial에 넣어 5ml의 cocktail 용액 (5g 2,5-diphenyl-1,3,4-oxadiazole과 250mg 1,4-bis[5-phenyl-2-oxazdyl]-benzene을 toluene 1 l 에 녹임)으로 溶解시킨 후 同位元素 測定器인 β -counter (Beckman, LS 3801, U.S.A.)에서 DNA合成時 陷入된 [³H]-thymidine 량을 cpm으로 測定하였고, 實驗은 3 배수로 실시하였다.

(12) Interleukin-2 生産能 測定

檢液投與 후 생쥐를 致死시켜 脾臟을 摘出한 다음, 脾臟細胞를 10% FBS -RPMI 1640 培養液에 5×10^6 cells/ml의 농도로 조정하고, 여기에 concanavalin - A를 100 μ g/ml의 농도로 첨가한 후 37 $^{\circ}$ C로 조정된 5%의 CO₂ 培養器에서 24시간 동안 각각 培養한 후 원심분리한 다음 細胞를 제거하고 上層液을 수거하여 interleukin-2 (이하 IL-2)의 生産能을 測定하였다.

생쥐 IL-2의 測定은 intertest-2X kit (Genzyme, U.S.A.)를 사용하여 測定하였다. 測定方法은 96 well plate의 각 well에 試料를 100 μ l씩 分柱하고 덮개로 덮고나서 37 $^{\circ}$ C에서 40분간 培養한 후 well의 液體를 제거하고 세척용 buffer solution으로 4번 세척 후 plate를 여과지로 말리고 각 well에 biotinylated polyclonal anti-mouse IL-2를 100 μ l씩 分柱하여 다시 덮개로 덮은 후 37 $^{\circ}$ C에서 40분간 培養하였다. 그 후 well의 反應溶液을 제거하고 세척용 buffer solution으로 4번 세척 후 plate를 여과지로 말리고 각 well에 streptoavidin- peroxidase를 100 μ l씩 分柱하여 다시 덮개로 덮은 후 37 $^{\circ}$ C에서 25분간 培養하였다. 다시 well의 反應溶液을 제거하고 세척용 buffer solution으로 4번 세척 후 plate를 여과지로 말리고 각 well에 基質을 100 μ l씩 分柱하여

다시 덮개로 덮은 후 常溫에서 10분간 培養하였다. 다시 각 well에 整地 溶液을 100 μ 씩 分柱 한 후 ELISA판독기 (Emax precision microplate reader, molecular devices, U.S.A.)로 파장 450nm에서 吸光度를 測定하였다.

(13) Carbon clearance에 의한 食食能 測定

細胞內皮系 食食能의 測定은 Biozzi 등^{48,85,93)}의 方法에 의하여 생쥐의 尾靜脈에 carbon 16mg을 주사한 후 1분 및 5분에 眼窩에서 25 μ 씩 血液을 micropipette으로 採取하고 0.1% Na₂CO₃ 2 ml에 溶血시켜 分光光度計 (spectrophotometer, U-2000, Hitachi, Japan)를 사용하여 파장 675nm에서 말초혈관내 炭粉濃度를 測定하였으며, 食食指數 K는 아래의 公式에 의하여 算出하였다.

$$\text{Phagocytic Index } K = \frac{\log C_1 - \log C_2}{T_2 - T_1}$$

C₁ : 시간 T₁에서의 sample 血液중의 carbon 농도

C₂ : 시간 T₂에서의 sample 血液중의 carbon 농도

T₁ : 처음 採血시간

T₂ : 마지막 採血시간

Ⅲ. 成 績

1. 上皮腫 體積 平均變化量에 대한 效果

治療 7일째에서 治療前 관찰치를 뺀 上皮腫 體積 變化量을 비교한 결과, 對照群은 3.10 \pm 1.72mm³였고, 香貝養榮湯액기스 投與群은 2.92 \pm 1.07mm³, 貝母액기스 投與群은 1.07 \pm 1.92mm³으로 나타나 각각 對照群에 비하여 有意性이 있었다.

治療 14일째에서의 上皮腫 體積 變化量은 對照群이 7.68 \pm 3.24mm³이었고, 香貝養榮湯액기스 投與群은 -1.87 \pm 2.17mm³으로 나타나 對照群에 비하여 有意性 (P<0.05)이 있었으며 貝母액기스 投與群은 0.16 \pm 2.17mm³으로 나타나 對照群에 비하여 有意性이 없었다.

治療 21일째에서의 上皮腫 體積 變化量은 對照群이 10.13 \pm 3.25mm³이었고, 香貝養榮湯액기스 投與群은 2.96 \pm 2.24mm³, 貝母액기스 投與群은 4.52 \pm 2.25mm³으로 나타나 각각 對照群에 비하여 有意性은 認定되지 않았다. (Table 1)

2. 遲延型 過敏反應에 대한 效果

檢液 및 생리식염수를 21일간 經口投與한 후 對照群과 香貝養榮湯액기스 投與群과 貝母액기스 投與群간의 遲延型過敏反應을 비교하기

Table 1. Effect of Hyangpaeyangyoungtang Extract and Fritillariae Roylei Bulbus Extract on the Variation of Tumor Size in the Mice with Epithelioma.

Groups	Variation of tumor size (mm ³) by treatment		
	7th day	14th day	21st day
Control	3.10 \pm 1.72 ^a	7.68 \pm 3.24	10.13 \pm 3.25
Sample A	2.92 \pm 1.07	-1.87 \pm 2.17*	2.96 \pm 2.24
Sample B	1.07 \pm 1.92	0.16 \pm 2.17	4.52 \pm 2.25

a): Mean \pm standard error of 10 mice.

Student's t-test was used as statistical method.

Control: Group of normal saline administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

Sample A: Group of Hyangpaeyangyoungtang extract administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

Sample B: Group of Fritillariae roylei bulbus extract administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

: Statistically significance as compared with the control group (: P<0.05).

Table 2. Effect of Hyangpaeyangyoungtang Extract and Fritillariae Roylei Bulbus Extract on the Delayed Type Hypersensitivity Response in Methotrexate-pretreated Mice at 24 hours after Challenge with SRBC.

Groups	Number of Animals	Dose (g/kg)	Rootpad Swelling (mm)
Control	10	—	0.16±0.04 ^a
Sample A	10	1	0.09±0.02
Sample B	10	0.25	0.12±0.03

a): Mean ± standard error of 10 mice. Student's t-test was used as statistical method. Control: Group of normal saline administration to the mice with epithelioma for 3 weeks. Sample A: Group of Hyangpaeyangyoungtang extract administration to the mice with epithelioma for 3 weeks. Sample B: Group of Fritillariae roylei bulbus extract administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

위하여 緬羊赤血球으로 免疫시킨 후 緬羊赤血球을 右側 後肢足蹠皮內에 주사한 다음 24시간 이 경과한 후, 左右側 後肢足蹠의 腫脹程度를 測定하여 차이를 계산한 결과, 對照群은 0.16±0.04mm였고, 香貝養榮湯액기스 投與群은 0.09±0.02mm, 貝母액기스 投與群은 0.12±0.03mm로 나타나 각각 對照群에 비하여 모두 有意性은 없었다.(Table 2)

3. 赤血球 凝集素價에 대한 效果

對照群과 香貝養榮湯액기스 投與群, 貝母액기스 投與群간의 緬羊赤血球에 대한 凝集素價를 測定하여 log₂값으로 계산한 결과, 對照群은 6.60±1.19였고 香貝養榮湯액기스 投與群은 9.40±0.48로 나타나 對照群에 비하여 有意性

Table 3. Effect of Hyangpaeyangyoungtang Extract and Fritillariae Roylei Bulbus Extract on the Hemagglutinin Titer in Methotrexate- pretreated Mice at 24 hours after Challenge with SRBC.

Groups	Number of Animals	Dose (g/kg)	Hemagglutinin (Log ₂ titer)
Control	10	—	6.60±1.19 ^a
Sample A	10	1	9.40±0.48*
Sample B	10	0.25	7.50±0.48

a): Mean ± standard error of 10 mice. Student's t-test was used as statistical method. Control: Group of normal saline administration to the mice with epithelioma for 3 weeks. Sample A: Group of Hyangpaeyangyoungtang extract administration to the mice with epithelioma for 3 weeks. Sample B: Group of Fritillariae roylei bulbus extract administration to the mice with epithelioma for 3 weeks. *: Statistically significance as compared with the control group (*: P<0.05).

(P<0.05)이 있었다.

貝母액기스 投與群은 7.50±0.48로 나타나 對照群에 비하여 有意性이 있었다. (Table 3)

4. 赤血球 溶血素價에 대한 效果

對照群과 香貝養榮湯액기스 投與群과 貝母액기스 投與群간의 緬羊赤血球에 대한 溶血素價를 測定하여 log₂값으로 계산한 결과, 對照群은 6.10±0.60이었고, 香貝養榮湯액기스 投與群은 8.50±0.87로 나타나 對照群에 비하여 有意性 (P<0.05)이 있었다.

貝母액기스 投與群은 6.50±0.83으로 나타나 對照群에 비하여 有意性이 없었다. (Table 4)

Table 4. Effect of Hyangpaeyangyoungtang Extract and Fritillariae Roylei Bulbus Extract on the Hemolysin Titer in Methotrexate-pretreated Mice at 24 hours after Challenge with SRBC.

Groups	Number of Animals	Dose (g/kg)	Hemolysin (Log ₂ titer)
Control	10	—	6.10 ± 0.60 ^a
Sample A	10	1	8.50 ± 0.87*
Sample B	10	0.25	6.50 ± 0.83

a): Mean ± standard error of 10 mice.

Student's t-test was used as statistical method.

Control: Group of normal saline administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

Sample A: Group of Hyangpaeyangyoungtang extract administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

Sample B: Group of Fritillariae roylei bulbus extract administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

: Statistically significance as compared with the control group (: P<0.05).

5. Rosette 形成細胞數에 대한 效果

抗原인 緬羊赤血球에 대한 對照群과 香貝養榮湯액기스 投與群과 貝母액기스 投與群간의 免疫反應 細胞數를 비교하기 위하여 脾臟細胞에 緬羊赤血球가 4개이상 부착된 경우를 rosette 形成細胞로 규정하여 10⁶脾臟細胞당 10³ rosette 形成細胞數를 산정한 결과, 對照群은 20.44 ± 1.43이었고, 香貝養榮湯액기스 投與群은 19.20 ± 1.42로 나타나 對照群에 비하여 有意性은 있었다.

貝母액기스 投與群은 27.68 ± 1.40으로 나타나 對照群에 비하여 有意性 (P<0.05)이 있었다. (Table 5)

Table 5. Effect of Hyangpaeyangyoungtang Extract and Fritillariae Roylei Bulbus Extract on the Appearance of Rosette Forming Cells in Methotrexate-pretreated Mice at 24 hours after Challenge with SRBC.

Groups	Number of Animals	Dose (g/kg)	10 ³ RFC/10 ⁶ spleen cells
Control	10	—	20.44 ± 1.43 ^a
Sample A	10	1	19.20 ± 1.42
Sample B	10	0.25	27.68 ± 1.40*

a): Mean ± standard error of 10 mice.

Student's t-test was used as statistical method.

Control: Group of normal saline administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

Sample A: Group of Hyangpaeyangyoungtang extract administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

Sample B: Group of Fritillariae roylei bulbus extract administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

: Statistically significance as compared with the control group (: P<0.05).

6. 自然殺害細胞活性에 대한 效果

自然殺害細胞의 活性度를 비교하기 위하여 作動細胞와 標的細胞의 비가 각각 100:1, 50:1, 10:1이 되도록 조정하여 實驗한 후 cytotoxicity (%)를 測定한 결과, 作動細胞와 標的細胞의 비가 100:1의 경우 對照群은 22.07 ± 3.77%였고, 香貝養榮湯액기스 投與群은 34.52 ± 3.74%로 나타나 對照群에 비하여 有意性 (P<0.05)이 있었으며 貝母액기스 投與群에서도 49.30 ± 4.98%로 나타나 對照群에 비하여 有意性 (P<0.01)이 있었다.

50:1의 경우 對照群은 42.49 ± 6.67%였고, 香貝養榮湯액기스 投與群은 70.19 ± 4.87%로 나타나 對照群에 비하여 有意性 (P<0.01)이 있었

Table 6. Effect of Hyangpaeyangyoungtang Extract and Fritillariae Roylei Bulbus Extract on the Natural Killer Cell Activity at Effector/Target Cell Ratio with 100:1, 50:1 and 10:1 in Methotrexate-pretreated Mice.

Groups	Number of Animals	Dose (g/kg)	Cytotoxicity (%)		
			100:1	50:1	10:1
Control	10	—	22.07 ± 3.77 ^a	42.49 ± 6.67	40.61 ± 8.09
Sample A	10	1	34.52 ± 3.74*	70.19 ± 4.87**	60.22 ± 5.12*
Sample B	10	0.25	49.30 ± 4.98**	62.44 ± 31.62	49.06 ± 16.45

a): Mean ± standard error of mice.

Student's t-test was used as statistical method.

Control: Group of normal saline administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

Sample A: Group of Hyangpaeyangyoungtang extract administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

Sample B: Group of Fritillariae roylei bulbus extract administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

: Statistically significance as compared with the control group (: P<0.05, **: P<0.01).

으며 貝母엑기스 投與群은 62.44 ± 31.62%로 나타나 對照群에 비하여 有意性은 없었다.

10:1의 경우 對照群은 40.61 ± 8.08%였고, 香貝養榮湯엑기스 投與群은 60.22 ± 5.12%로 나타나 對照群에 비하여 有意性 (P<0.05)이 있었고, 貝母엑기스 投與群이 49.06 ± 16.45%로 나타나 對照群에 비하여 有意性은 없었다. (Table 6)

7. 淋巴球 增殖能에 대한 效果

생쥐 脾臟細胞를 concanavalin-A로 자극 培養한 후 그 증식을 비교하기 위하여 [³H]-thymidine의 흡수정도를 測定한 결과, 對照群은 168.10 ± 24.26cpm이었고, 香貝養榮湯엑기스 投與群은 332.40 ± 23.72cpm으로 나타나 對照群에 비하여 有意性 (P<0.01)이 있었으며, 貝母엑기스 投與群도 280.90 ± 45.46cpm으로 나타나 對照群에 비하여 有意性 (P<0.05)이 있었다. (Table 7)

Table 7. Effect of Hyangpaeyangyoungtang Extract and Fritillariae Roylei Bulbus Extract on the Lymphocyte Proliferation in Methotrexate-pretreated Mice.

Groups	Number of Animals	Dose (g/kg)	Proliferation (cpm)
Control	10	—	168.10 ± 24.26 ^a
Sample A	10	1	332.40 ± 23.72**
Sample B	10	0.25	280.90 ± 45.46*

a): Mean ± standard error of 10 mice.

Student's t-test was used as statistical method.

Control: Group of normal saline administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

Sample A: Group of Hyangpaeyangyoungtang extract administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

Sample B: Group of Fritillariae roylei bulbus extract administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

: Statistically significance as compared with the control group (: P<0.05, **: P<0.01).

Table 8. Effect of Hyangpaeyangyoungtang Extract and Fritillariae Roylei Bulbus Extract on the Interleukin-2 Productivity in Methotrexate-pretreated Mice.

Groups	Number of Animals	Dose (g/kg)	Interleukin-2 (pg/ml)
Control	10	—	166.55 ± 3.84 ^a
Sample A	10	1	203.23 ± 3.35*
Sample B	10	0.25	201.16 ± 4.66*

a): Mean ± standard error of 10 mice.

Student's t-test was used as statistical method.

Control: Group of normal saline administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

Sample A: Group of Hyangpaeyangyoungtang extract administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

Sample B: Group of Fritillariae roylei bulbus extract administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

: Statistically significance as compared with control group (: P<0.01).

8. Interleukin-2 生産能에 대한 效果

Interleukin-2 生産能을 비교하기 위하여 이를 測定한 결과, 對照群이 166.55 ± 3.84pg/ml였고, 香貝養榮湯액기스 投與群은 203.23 ± 3.35pg/ml, 貝母액기스 投與群은 201.16 ± 4.66pg/ml로 나타나 對照群에 비하여 각각 有意性 (P<0.01) 이 있었다. (Table 8)

9. Carbon clearance에 의한 食食能에 대한 效果

實驗群과 對照群간의 巨食細胞 活性度를 비교해보기 위하여 생쥐의 尾靜脈에 carbon을 주사하여 carbon clearance를 測定한 결과, 對照群은 0.00676 ± 0.00034였고, 香貝養榮湯액기스 投與群은 0.00322 ± 0.00052, 貝母액기스 投與

Table 9. Effect of Hyangpaeyangyoungtang Extract and Fritillariae Roylei Bulbus Extract on the Phagocytic Index K in Methotrexate-pretreated Mice.

Groups	Number of Animals	Dose (g/kg)	Carbon clearance (K-index)
Control	10	—	0.00676 ± 0.00034 ^a
Sample A	10	1	0.00322 ± 0.00052
Sample B	10	0.25	0.01320 ± 0.00462

a): Mean ± standard error of 10 mice.

Student's t-test was used as statistical method.

Control: Group of normal saline administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

Sample A: Group of Hyangpaeyangyoungtang extract administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

Sample B: Group of Fritillariae roylei bulbus Extract administration to the mice with epithelioma for 3 weeks.

群은 0.01320 ± 0.00462로 나타나 對照群에 비하여 有意性은 없었다. (Table 9)

IV. 考 察

新生物이라는 것은 주위 組織의 正常 調節機能과 有機的 影響에 反應하지 않는 細胞의 過度한 增殖에 의한 變形된 細胞群을 말하며²⁾ 新生物은 良性과 惡性으로 구분하고 있는데 특히 惡性腫瘍이란 調節되지 않는 增殖과 주위 組織에로의 侵襲 및 遠位部 移轉에 의하여 正常器官의 機能을 損傷하는 腫瘍細胞를 말하는 것으로 正常細胞와 비교할 때 모양이 불규칙하고 核의 크기도 아주 다양하며 細胞는 아주 빠르게 分裂하는 특징을 갖고 있다. 즉 DNA, RNA 등 核酸代謝의 異常으로 體細胞 分裂에 異常이

일어나며 그 異常이 일어난 대부분의 細胞는 免疫機構로 말미암아 없어지지만 免疫機構의 監視를 피하여 制御되지 않고 增殖된 組織이 그 組織이 있던 자리에서 無制限 커진다든지 또는 血流나 淋巴流를 따라 體內的 여러군데에 가서 그 組織이 轉移된 장소의 組織 破壞까지 일으키면서 增殖되는 상태를 惡性腫瘍이라 한다.^{5,13)}

惡性腫瘍에 대한 發生原因을 규명하기 위하여 많은 研究가 進行되고 있는데 대체로 原因因子와 成長因子, 疫學的 要因 및 癌遺傳子 등으로 癌細胞의 發生을 설명하고 있다.^{2,13,35)} 化學的 發癌物質에 대한 규명은 1775년 영국 의과의인 Percival Pott가 굴뚝청소부에 생긴 陰囊癌을 최초로 記述함으로써 밝혀졌으며 이후로 많은 化學的 發癌物質이 발견되었고, 物理的 刺戟에 의한 發癌은 오래된 癩痕組織의 惡性變化를 일으킨다는 사실에 의하여 癌誘發因子로 보고 있으나 精確한 機轉은 아직 알려져 있지 않다. 이외에도 反復的으로 放射線에 露出되면 癌이 생길 확율이 높아지는 것으로 알려져 있다.²⁾ 그러나 特定 癌은 人種이나 慣習, 環境에 따라 發生率에 차이가 있고 社會經濟的 要因 즉 所得階層에 따라서 發生되는 癌의 종류도 차이가 생기는 까닭에 地域的 因子나 바이러스, 癌遺傳子 등을 癌의 發生原因으로 보고 있다.^{2,13,35)} 이처럼 發生原因을 機械的 刺戟, 化學的 物質, 바이러스, 癌遺傳子 등으로 설명할 수 있지만 모든 癌은 이들 因子의 單獨原因보다는 複合要因에 起因하는 것으로 思慮되며, 皮膚 惡性腫瘍의 경우 發生原은 각종 發癌性 化學物質이나 바이러스에 의한 경우도 있으나 紫外線에 過多 露出과 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있고^{27,29,35,37,40,87,90)} 全體人口 중 皮膚惡性腫瘍의 發生頻도에 있어서 Vana⁸²⁾의 報告에 의하면 白人은 人口 10만명당 미국 비

라틴人種 386.8명, 남아프리카 298.0명, 영국 71.4명이며 東洋人에서는 일본 6.7명, 인도 4.2명으로 白人에 비해 發生率이 적고 Gordon⁷⁸⁾은 전체 惡性腫瘍 중 皮膚 惡性腫瘍이 차지하는 比率도 미국 비라틴 인종 48.8%, 남아프리카 37.7%, 영국 16.1%로 白人에서는 皮膚 惡性腫瘍이 차지하는 比率이 높은 반면 일본은 1.49%, 인도 0.95% 등으로 東洋人에서는 頻도가 낮은 것으로 조사 報告하였는데 이러한 사실은 皮膚 惡性腫瘍의 發生原因은 機械的 刺戟뿐만 아니라 癌遺傳子가 중요한 發生要因으로 작용하고 있다고 생각할 수 있다.

皮膚 惡性腫瘍은 크게 扁平上皮細胞癌, 基底細胞癌, 惡性 黑色腫 등으로 나눌 수 있는데^{6,35,37,44)} 白人인 경우 皮膚 惡性腫瘍 중 基底細胞癌이 차지하는 比率이 48-75%로 매우 높은 發病率을 보이고 있으며 東洋人은 14-40%, 黑人은 2-6%로 비교적 낮은 比率을 보이고 東洋人이나 黑人은 扁平上皮細胞癌이 基底細胞癌에 비해 많이 發生된다고 알려져 있다.^{19,28,35,52,82,86)} 그러나 김²¹⁾, 한⁵⁷⁾, 주⁴⁹⁾, 정⁴³⁾ 등의 國內報告에 의하면 基底細胞癌이 扁平上皮細胞癌보다 약 2배가량 높게 發病된 것으로 報告하여 다른 報告과 차이를 보였는데 이는 基底細胞癌이 紫外線 노출량에 따라 호발하고 扁平上皮細胞癌은 地域 및 人種에 따라 發生 頻도가 다르며^{6,35,37)} 특히 일광욕을 즐기는 現代人들의 生活習慣과 老人 年齡層의 增加로 인하여 이러한 차이를 나타낸 것으로 보인다. 韓國에서는 報告者^{19,20,21,43,49,57)} 마다 다소 차이를 보이지만 癌에 걸린 환자중 皮膚 惡性腫瘍이 차지하는 比率이 대략 0.25-4.4%로 東洋圈과 비슷한 것으로 나타났으며 단지 比率 차이가 많이 나타나는 것은 國內 皮膚과 외래환자에 대한 統計 對象이 주로 병원중심으로 한정되어 있기 때문에 地域的 偏差를 극복 못하여 다소 차이가 發

생된 것으로 생각된다. 國內外 報告^{19,24,43,91)}에 따르면 皮膚 惡性 腫瘍은 增加하는 추세를 보였는데 이는 平均 壽命의 延長으로 老人層의 人口가 增加하면서 一生동안 皮膚가 받는 紫外線의 量이 나이가 많을수록 增加하기 때문이며 또한 老化로 인하여 免疫力이 떨어져 癌에 대한 感受性이 增加되어 老人들의 腫瘍 發生頻度가 높아지는 것으로 여겨지며, 앞으로 環境汚染으로 오존층의 破壞가 심각한 현실을 고려한다면 紫外線에 대한 露出機會가 많아지는 미래에는 皮膚 惡性 腫瘍의 發生은 점차 增加해 갈 것이며 人種的으로 낮은 發病率을 보이고 있는 國內에서도 發生頻度가 높아질 것이다.

癌治療의 現況을 보면 總 癌환자의 약 55%는 外科의 切除術로 治療하고 34%는 放射線治療, 22%는 化學療法을 單獨 또는 다른 療法과 並行하여 治療하고 있다고 하는데 癌細胞의 遠隔轉移가 있을 때는 手術療法이 治療成績 向上에 도움을 줄 수 없으며 放射線治療나 化學的療法은 毒性 및 副作用으로 治療에 한계를 갖고 있다^{2,6,46,56)}. 이러한 既存 治療方法의 問題點을 보완하고 治療成績의 向上을 위하여 免疫療法과 遺傳子療法이 도입되었다. 그러나 이들 療法은 현재까지 制限的인 役割을 하고 있지만, 癌治療의 새로운 方法으로 장래에 그 流用度는 增加될 것으로 기대하고 있다¹⁾.

腫瘍에 대한 免疫性은 腫瘍特異 抗原에 대한 것이 아니고 腫瘍細胞에 존재하는 組織適合性 抗原에 대한 것임이 밝혀져 한때 腫瘍免疫學에 대한 관심이 줄어들기도 했으나 후에 Gross와 Foley가 腫瘍特異性 移植抗原 (tumor specific transplantation antigen: TSTA)을 학계에 소개하면서 腫瘍免疫學과 免疫療法은 癌研究에 획기적인 분야를 열었다²⁾. 그러나 아직까지 癌細胞에만 공통적으로 발견되며 癌細胞임을 특징 지을 수 있는 抗原은 발견되지 못하고 있다. 다만

일부의 正常細胞에서 발견되었지만 癌細胞에서는 많은 범위에서 발견된 抗原과 正常細胞에서는 미량이 존재하나 癌細胞에서는 다량이 검출되는 抗原 그러나 癌特異的이라고 할 수 없는 성질의 抗原들을 소위 癌腫瘍 혹은 癌관련 抗原 (tumor associated antigen: TAA)이라 하는데¹³⁾, 이제까지 알려진 癌關聯抗原이나 그 抗原에 대한 抗體들은 대표적으로 消化器系 癌의 carcinoembryonic antigen (CEA), 原發性 肝癌의 α -fetoprotein, 子宮癌에서의 絨毛膜 H₂ 바이러스 抗體의 발견 등이며 이외에도 神經芽細胞腫, 骨肉腫, 白血病, 皮膚癌, 乳癌 및 甲狀腺癌 등에서 TAA 등이 증명되었다는 報告가 있다¹⁾. 이들 癌腫瘍抗原은 腫瘍標識物質로서 癌의 初期 발견과 治療法의 選擇과 豫後를 豫測하는데 중요한 指標役割을 담당할 수 있을 것으로 기대되고 있다. 이처럼 腫瘍에 대한 人體의 免疫反應을 증명하면서 癌에 대한 早期 診斷과 治療에 있어 많은 발전을 거듭하고 있지만 癌에 대한 免疫反應은 腫瘍의 크기가 작을 때 유효하고 너무 큰 腫瘍에는 적절한 免疫反應을 기대하기 어렵고 中樞神經系나 눈과 같은 기관에서 發生한 腫瘍인 경우 免疫反應이 아무런 役割을 할 수 없으며 경우에 따라서 腫瘍이 免疫監視機構를 피할 수 있음이 밝혀졌고^{1,2,5,13)} 腫瘍細胞가 分泌하는 免疫抑制能力을 갖는 物質에 대한 유효한 對應方法이 없어 腫瘍免疫學에 있어서 問題點으로 지적되고 있으므로 韓藥을 이용하여 이러한 問題點을 改善할 수 있는 方法을 摸索해야 할 것이다.

宋代 東軒居士의 衛濟寶書에 보면 “癌疾이 처음 發生되면 이유는 없지만 內熱病으로 보고 1-2주 경과하여 홀연히 紫赤色의 미약한 浮腫을 띄면서 점차 痛症이 사라질 때 마땅히 下大車 釐散을 사용하라 (癌疾初發 却無頭緒 只是 內熱病 過一七或二七 忽然紫赤微腫 漸不疼痛

宜下大車螯散取之)”고 하는 내용이 癌이라는 글자를 사용한 最初의 疾患 기록인데⁶³⁾, 이런 내용만으로 癌疾을 惡性新生物로 보기에는 미흡하다. 新生物에 의한 症狀과 연관시켜서 證을 韓醫書에서 찾아본다면 內經 靈樞¹⁶⁾ 水脹篇에 石瘕라는 단어가 있는데 이는 子宮內의 塊狀物을 뜻하는 것이고, 腸覃은 腹部內의 腫塊를 표현한 것이며 經筋篇에 記錄되어 있는 息賁은 右脇下의 腫塊를 말하는 것이고 本藏篇과 邪氣藏府病形篇에서 膈中이라는 用語는 胸中에 膈塞不通하다는 뜻으로 사용되어 있는 것을 볼 수 있다. 이러한 내용을 보면 腫瘍에 대한 認識이 일찍부터 있었던 것으로 여겨진다. 그러나 韓醫書에서 癌이라는 글자로 모든 新生物을 표현하기보다는 腫瘍의 位置나 證狀에 대한 특징에 따라 다양하게 用語를 사용했던 것임을 알 수 있고^{63,65)}, 乳巖, 乳疽, 翻花瘡, 繭唇, 舌菌, 失榮, 癭瘤, 石疽 등은 體表에 있는 新生物을 記錄한 것이며^{7,14,59,61,65,68,70)} 癥瘕, 積聚, 噎膈, 反胃, 痞氣, 伏梁, 腸覃, 疝瘕, 石瘕 등은 內部臟器에 發生된 疾患을 記述한 것인데^{7,15,60,61,62,63,67,69)}, 皮膚에 發生된 腫瘍이나 炎症에 대한 것을 韓醫書에서는 주로 翻花瘡이나 石疽, 失榮 등이 이에 해당되고 혀나 입술 部位는 繭唇, 舌菌 등에서 乳房 部位疾患은 乳癌, 乳疽 등에서 이들 部位에 나타난 腫瘍이나 炎症疾患에 대한 설명을 參考해야 할 것으로 사려되는데 최근 中醫學에서는 新生物疾患에 대하여 瘤로 표현하고 있는 것을 볼 수 있다⁶³⁾. 이들에 대한 醫書들의 내용을 보면 일반적으로 炎症疾患이나 良性 및 惡性腫瘍에 대한 症狀들을 記錄한 것을 알 수 있으나 炎症성이나 良性 혹은 惡性疾患에 대한 구분없이 混在된 상태로 되어 있다. 따라서 疾患에 따른 辨別性을 높이고, 皮膚腫瘍에 대한 治療效果가 높은 處方을 만들기 위해서는 醫書에 나와있는 癰疽疾患에 대하여

炎症性, 良性, 惡性腫瘍에 대한 구별이 가능할 수 있도록 해야 할 것이며 이를 위하여 臨床의 觀察은 물론 各種 癰疽에 기록되어 있는 處方 解說과 處方에 대한 實驗의 分析資料를 상호비교한다면 韓醫書에 記錄된 여러가지 癰疽를 炎症性疾患이나 良性, 惡性疾患 등으로 분류할 수 있는 基礎資料를 제공할 수 있을 것으로 사려된다.

病因論으로 볼 때 韓醫學에서 特徵的인 면은 人體의 正氣를 중요하게 생각한다는 것인데 素問¹⁵⁾ 評熱病論에서도 “邪氣가 人體內 들어오는 것은 人體正氣가 반드시 虛弱하기 때문(邪氣所湊 其氣必虛)”이라 하였고 素問¹⁵⁾ 刺法論에서는 “正氣가 人體內에 充滿하면 外邪가 들어오지 못한다. (正氣存內 邪不可干)”고 하여 外邪가 疾病發生에 있어 중요한 條件이지만 外邪의 種類, 勢力보다도 각 臟腑機能의 失調 즉 正氣의 虛實정도가 疾病發生의 基本要件이 되고 있음을 보여주고 있다.

韓醫學의 治療方法은 辨證求因 즉 多種多樣한 疾病의 樣相을 望聞問切을 통하여 證候上 病證을 구별하고 治療方向을 정하는 것인데^{3,9)} 正氣와 邪氣의 均衡差異에 의하여 병이 誘發되므로 韓藥劑에 의한 治療方法도 人體正氣를 補養하거나 (扶正固本法) 邪氣를 물리치기 위한 方法(祛邪法)을 취하며 혹은 補養과 祛邪 두가지 方法 모두를 並用(扶正祛邪法)하게 된다^{4,7,8)}. 人體內 臟腑機能이 均衡을 이루고 있으면 건강하다는 韓醫學의 見解는 腫瘍免疫學에서 밝히고 있는 癌의 發生과 成長에 있어서 免疫反應의 役割과 類似性을 갖고 있다. 즉 生體內 正常體細胞가 發癌物質 등의 環境의 要因과 바이러스 感染, 遺傳의 要因, 慢性 刺戟 및 돌연변이 등에 의하여 어떤 과정을 거쳐 癌細胞로 變形되면 癌細胞化와 癌成長機轉을 거쳐 자라는데 소위 免疫監視機能이라는 일종의 個體

防禦能力이 弱化되어서 癌細胞化된 非正常細胞의 破壞除去作用을 못하게 되어 正常細胞가 가진 細胞增殖 調節機能을 잃고 제멋대로 成長하게 된다는 내용¹⁾과 일치하고 있음을 알 수 있다. 이러한 점에서 韓藥劑에 대한 抗腫瘍免疫學的 研究가 進行되었으며 研究 結果 抗癌 및 免疫增強 效果를 나타내는 方劑로는 四君子湯³⁴⁾, 六君子湯³²⁾, 歸茸湯⁴¹⁾, 仙方活命飲⁵¹⁾, 半夏白朮天麻湯²⁶⁾ 등 여러가지가 있는 것으로 實驗的으로 나타나 있으며 免疫抑制效果가 있는 方劑로는 當歸飲子²⁵⁾, 生肝湯⁵⁰⁾, 清肝湯⁴⁷⁾ 등이 밝혀졌고 이외에도 靈芝¹⁸⁾, 瓦松³⁰⁾ 등 많은 韓藥 單味劑의 免疫效果에 대한 實驗結果^{17,53,58)} 들이 지속적으로 나오고 있다.

본 實驗에서 選用한 香貝養榮湯은 清代 吳謙 등이 저술한 醫宗金鑑⁶⁸⁾ 頂部 上石疽에 처음 나와있는 것으로 氣血兩虛者에게 이 方劑를 사용하라고 하였는데 方劑構成을 살펴보면 四物湯과 四君子湯을 合方하고 貝母, 桔梗, 香附子를 加한 處方이다. 四物湯과 四君子湯은 宋代 太平惠民和劑局方⁷²⁾에 기록된 處方으로서 四物湯은 一切의 血虛證을 다스리며 女性 生理異狀 症候群에 應用되며 補血調血하는 機能을 갖고 있고⁶⁶⁾ 腫瘍疾患에는 주로 子宮癌이나 卵巢癌, 乳腺癌 등에 應用하고 있고 肉腫增殖을 抑制하는 效能이 있다는 研究報告가 있다^{11,63)}. 四君子湯은 益氣健脾하는 機能을 갖고 있는데 一切의 陽虛氣弱이나 脾衰肺損證에 應用할 수 있는 處方으로⁶⁶⁾ 腫瘍疾患에는 消化器系에 發生한 癌腫에 사용하고 있다.⁶³⁾ 香貝養榮湯은 處方 構成上 正氣가 虛弱한 경우에 投藥하기가 알맞은 方劑로서 그 構成藥物을 살펴보면 白朮, 人蔘, 茯苓, 陳皮, 熟地黃, 川芎, 當歸, 貝母, 香附子, 白芍藥, 桔梗, 甘草 生薑, 大棗 등이다.

構成藥物의 效能에 대하여 살펴보면 白朮은 補脾益氣하고 燥濕利尿하는 作用이 있어 消化

機能을 원활하게 하며 泄瀉나 食慾不振, 浮腫, 自汗, 關節痛 등에 應用하며^{10,11,73)}, 胸腺瘤, 肺癌 등에 效果가 있는 것으로 알려져 있다⁶⁴⁾. 人蔘은 大補元氣하고 安神益智, 健脾益氣하며 生津하는 作用을 하여^{10,73)} 주로 心血管系疾患이나 消化器系疾患, 神經衰弱症에 利用하는 것으로 널리 쓰이고 있고¹¹⁾, 臨床的으로 食道癌, 肺癌, 胃癌末期, 子宮頸部癌, 乳腺癌 등에 效能이 있다고 한다⁶⁴⁾. 茯苓은 利水滲濕, 健脾和中, 寧心安神하는 作用이 있고 水腫이나 痰飲 治療에 주로 쓰이며 不眠, 盜汗, 動悸 등의 症勢에도 사용하는데^{10,11,73)} 腫瘍疾患에는 子宮癌, 膀胱癌, 乳腺癌, 胃癌 등에 利用되고 있다⁶⁴⁾. 陳皮는 理氣健脾하고 燥濕化痰하는 作用으로 消化不良이나 가래가 있는 기침증세에 投藥하며 惡心 嘔吐나 腹脹이 있을 때에도 應用하며^{10,11,73)} 熟地黃은 滋陰補血作用이 있으므로 血虛證에 주로 쓰이며 陰虛證에도 利用하지만^{10,73)} 甘味가 있어 厚膩하여 장기간 服用하면 消火機能에 障礙를 일으킬 수 있어 주의를 해야 한다¹¹⁾. 川芎은 活血行氣, 祛風止痛하며 鎮痙, 鎮靜, 降壓, 血管擴張, 抗菌, 抗真菌效果가 있다고 하며^{10,11,73)} 頭痛에 주로 사용되었고^{10,11)} 當歸는 補血, 潤腸, 行血, 調經效果으로 子宮機能을 調節하고 婦人科 疾患에 應用한다^{10,11,73)}. 貝母은 潤燥化痰하는 作用으로 鎮咳, 祛痰, 降壓效果가 있고^{10,11,73)} 특히 消炎效能이 뛰어나 炎症疾患에 應用되고 있으며¹¹⁾ 香附子는 疏肝理氣하고 調經止痛하는 作用으로 氣滯로 인한 疼痛에 사용하며^{10,11,73)} 肝氣鬱結이나 感情의 抑鬱, 精神的 緊張感 등으로 인하여 發生된 生理不順이나 月經痛, 腹痛, 脇痛, 動悸, 不眠 등의 症狀에 應用하고 있다^{10,11)}. 白芍藥은 緩急止痛하고 補血하는 機能을 갖고 있으므로⁷³⁾ 肝脾不和나 肝氣鬱結로 인한 腹痛, 消化性 潰瘍과 血虛로 인한 四肢의 筋肉痙攣이나 耳鳴, 眩暈 등에 사용하

고^{10,11}) 桔梗은 淸肺提氣, 祛痰排膿하는 效果로^{10,11,73}) 기침 가래 등의 症狀에 使用하며 특히 咽喉部의 炎症이나 發聲障礙에도 應用한다¹¹). 甘草는 補脾益氣, 淸熱解毒, 潤肺止咳하는 作用이 있지만 모든 藥物의 中和를 위하여 대부분의 處方에 使用되고 있으며 舌癌이나 絨毛膜 上皮癌, 食道癌 등에 效果가 있는 것으로 알려져 있다⁶⁴).

著者は 생쥐의 皮膚組織에 作用하여 上皮腫을 일으킨다는 사실이 報告된 3-methylcholanthrene과 免疫機能을 抑制하여 發癌作用을 促進시킨다고 알려진 prostaglandin-F₂α을 使用하여 上皮腫을 誘發시킨 후 香貝養榮湯액기스와 貝母액기스를 投與하여 抗癌效果를 관찰하였는데 上皮腫의 體積 變化量은 治療 7일째와 治療 14일째 治療 21일째에 對照群에 比하여 香貝養榮湯액기스 投與群과 貝母액기스 投與群 모두 감소를 나타내었으나 有意性 있는 감소는 治療 14일째 香貝養榮湯 投與群에서만 나타났다. 이는 香貝養榮湯이 癌治療에 應用할 수 있지만 腫瘍의 크기가 커진 상태에서는 抗癌效果가 떨어진다는 사실을 보여 주는 것으로써 腫瘍크기가 커짐에 따라 免疫監視機構를 피하는 腫瘍에 대해서는 效果的인 抗癌效果를 기대하기 어렵다는 것을 보여주고 있다.

腫瘍細胞의 成長抑制에 대한 免疫反應은 體液性 免疫보다도 細胞性 免疫反應이 더 중요한 역할을 하므로²) 癌患者의 豫後와 治療에 대한 重要指標은 細胞性 免疫能의 활성화에 있다³⁶). 細胞性 免疫反應의 중심적 역할은 T 細胞에 의해 主導되고 있는데 T 細胞중에는 어떤 抗原에 한번 刺戟받은 記憶性 T 細胞들이 있으며 이들 記憶性 T 細胞는 다시 抗原을 만났을 때 活性物質 (cytokine)을 生産하여 巨食細胞와 非特異 炎症細胞들의 活性化를 誘導하여 效率的으로 抗原을 排除하는데^{1,5}), 이러한 細胞性 免疫反應

의 정도를 測定하기 위하여 遲延型 過敏反應을 使用한다. 본 實驗에서는 遲延型 過敏反應을 測定한 결과 對照群에 比하여 香貝養榮湯액기스 投與群과 貝母액기스 投與群이 감소하는 경향을 보였으나 有意性은 認定되지 않았다.

體液性 免疫反應은 T 細胞의 도움을 받은 B 細胞에 의하여 抗體가 形成되며⁸⁵) 抗體는 細菌毒素, 細菌表面의 抗原 등과 結合하여 大食細胞에 의해 食食되거나 補體에 의해 溶解되기 쉽게 한다⁵). 이러한 體液性 免疫反應의 抗體生産能을 比較하기 위하여 가장 용이하게 抗體의 役가를 測定하는 方法중의 하나로서 赤血球 表面抗原과 그에 대한 抗體와의 結合에 의하여 생기는 凝集反應을 測定하는 赤血球 凝集素價 測定方法이 있으며 赤血球 表面抗原과 抗體의 結合體에 補體가 가해짐으로써 생기는 溶血反應을 보는 赤血球 溶血素價 測定方法이 있다^{54,55}). 香貝養榮湯액기스 投與群과 貝母액기스 投與群의 赤血球 凝集素價와 溶血素價를 測定한 결과 香貝養榮湯액기스 投與群에서만 有意性 있는 增加를 보였으며 貝母액기스 投與群에서는 有意性이 없었다.

Rosette 形成實驗은 사람의 T 細胞와 緬羊赤血球이 結合하는 현상으로서 T 細胞의 分離와 T 細胞의 分布를 測定하는 方法으로 널리 利用되고 있으나⁶) 생쥐인 경우 사람과 달리 rosette 形成細胞가 모두 T 細胞에서만 만들어지는 것이 아니라 B 細胞와 大食細胞에서도 rosette을 形成하고 있는 것으로 알려져 있다⁵). 본 實驗에서는 Bach⁸⁴) 등의 方法에 따라 rosette 形成細胞數 검사를 시행하였는데 香貝養榮湯액기스 投與群에서는 有意性이 認定되지 않았으나 貝母액기스 投與群에서는 有意性 있는 增加를 보여 주었다. 貝母액기스 投與群에서 rosette 形成이 有意한 增加를 보였지만, 香貝養榮湯의 構成藥物중에 貝母가 들어가 있음에도 불구하고

rosette 形成에서 香貝養榮湯액기스 投與群에서는 有意性 있는 變化를 보이지 않은 것은 韓藥 方劑는 多成分系로 作用할 뿐만 아니라 그 중에서 單一成分이라도 그 作用이 全身에 影響을 주는 特徵도 갖고 있지만 韓藥 方劑에 複數의 情報傳達物質, 때로는 相反되는 作用을 가진 物質이 포함되어 있어 이들의 組合에 의하여 相異한 效果가 나타나는 경우도 있다는 것을 보여주고 있다. 이러한 현상에 대하여 古代 韓醫學者들은 藥의 七情¹⁰⁾이라 하여 單行, 相須, 相使, 相惡, 相畏, 相反, 相殺 등의 用語로 설명하고자 했던 것으로 사려된다.

自然殺害細胞는 非特異 免疫反應에 關여하는 細胞로 大食細胞系에 比하여 공격하는 癌細胞의 種類가 적고 주로 造血系 癌細胞에 대하여 主 공격을 가하는데¹³⁾ 한개의 NK細胞가 몇 개의 標的細胞를 傷害시킬 수 있는가에 따라서 혹은 標的細胞와의 結合能力이나 結合된 標的細胞의 傷害能力에 따라 NK細胞의 活性정도가 결정되는 것으로 알려져 있다^{22,23,39)}. 본 實驗에서 100:1, 50:1, 10:1이 되도록 조정한 후 細胞傷害도를 測定한 바, 香貝養榮湯액기스 投與群인 경우 100:1과 50:1, 10:1 모두 有意性 있는 增加를 보였으며, 貝母액기스 投與群은 NK細胞와 標的細胞의 비가 100:1일때만 有意性이 認定되었다.

淋巴球 增殖能 測定은 淋巴球機能을 間接적으로 파악할 수 있는 免疫指標로 應用되고 있는데 淋巴球의 增殖能의 增加는 淋巴球 活性의 亢進이나 淋巴球 수의 增加로 간주하는데⁸¹⁾, 이에 대한 본 實驗에서 香貝養榮湯액기스 投與群과 貝母액기스 投與群 모두 有意性 있는 增加를 보였다.

Interleukin-2는 癌細胞를 監視하는 細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte)와 NK細胞를 活性化 시키는 것으로 알려져 있으며¹³⁾ 또

한 림프구 成長因子라고도 하며 T 림프구의 增殖을 일으키는 物質이다.⁵⁾ 細胞性 免疫反應의 中心的 役割을 담당하는 interleukin-2의 生産能을 알아보기 위한 본 實驗에서 香貝養榮湯액기스 投與群과 貝母액기스 投與群이 각각 有意性 있는 增加를 나타냈다.

巨食細胞 (phagocytic cell)는 각종 細菌과 損傷된 혹은 老化된 細胞, 癌細胞 등을 除去하거나 破壞하는 機能을 갖고 있는데 이러한 巨食細胞의 活性도를 알아보기 위하여 carbon clearance를 測定하였던 바 香貝養榮湯액기스 投與群과 貝母액기스 投與群에서 모두 有意性 있는 變化가 없었다.

以上の 實驗결과로 볼 때 皮膚에 誘發된 上皮腫에 대하여 香貝養榮湯액기스 投與群은 治療 14일째에서만 癌細胞의 成長 抑制效果가 미약하나마 認定되어 抗癌效果가 있는 것으로 생각되며, 免疫反應은 香貝養榮湯액기스 投與群과 貝母액기스 投與群 모두 免疫反應 增強效果가 認定되어 癌患者에서의 免疫低下를 상승시킬 수 있는 藥劑일 것으로 사려된다. 또한 여러 가지 實驗 結果를 갖고서 方劑의 效能을 밝혀냈는데, 韓醫書에 적혀있는 處方活套 혹은 證에 附記되어 있는 處方들에 대하여 實驗的 方法을 통해서 그 效果들을 糾明해 나간다면 西洋醫學에서 사용하고 있는 疾病과 相互 比較할 수 있는 根據가 마련되고 또한 이러한 方法에 의하여 包括的인 韓方의 證名을 具體的인 疾病名과 連結시킬 수 있을 것으로 보여진다.

V. 結 論

香貝養榮湯과 貝母單味劑의 上皮腫에 대한 抗癌效果를 알아보기 위하여 ICR계 생쥐에 3-methylcholanthren과 prostaglandin-F₂α로 56일간

처리하여 背部皮膚에 上皮腫을 誘發하여 上皮腫의 減少與否를 體積 變化量으로 測定하고, 免疫學的 反應에 대한 것은 遲延型過敏反應, 赤血球凝集素價, 赤血球溶血素價, 自然殺害細胞活性度, rosette 形成細胞數, 淋巴球 增殖能, interleukin-2 生産能 및 carbon clearance에 의한 食食能을 각각 觀察하여 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 上皮腫의 平均 體積變化量은 香貝養榮湯 엑기스 投與群에서 投藥 14일째에 對照群에 비하여 有意性 있는 減少를 나타내었다.
2. 遲延型過敏反應에 대한 效果는 對照群에 비하여 香貝養榮湯엑기스 投與群과 貝母엑기스 投與群에서 각각 有意性이 없었다.
3. 赤血球凝集素價에 대한 效果는 香貝養榮湯엑기스 投與群이 對照群에 비하여 有意性이 있었으나 貝母엑기스 投與群은 對照群에 비하여 有意性이 없었다.
4. 赤血球溶血素價에 대한 效果는 香貝養榮湯엑기스 投與群이 對照群에 비하여 有意性이 있었으나 貝母엑기스 投與群은 對照群에 비하여 有意性이 없었다.
5. Rosette 形成細胞數에 대한 效果는 香貝養榮湯엑기스 投與群에서는 有意性이 없었으나, 貝母엑기스 投與群은 對照群에 비하여 有意性이 있었다.
6. 自然殺害細胞活性도에 대한 效果는 作動細胞와 標的細胞의 비가 100:1에서 香貝養榮湯 엑기스 投與群과 貝母엑기스 投與群은 각각 對照群에 비하여 有意性이 있었으며, 50:1 및 10:1에서는 香貝養榮湯엑기스 投與群이 對照群에 비하여 有意性이 없었다.
7. 淋巴球 增殖能에 대한 效果는 對照群에 비하여 香貝養榮湯엑기스 投與群과 貝母엑기스 投與群에서 각각 有意性이 있었다.

8. Interleukin-2 生産能에 대한 效果는 對照群에 비하여 香貝養榮湯엑기스 投與群과 貝母엑기스 投與群에서 각각 有意性이 있었다.

9. Carbon clearance에 의한 食食能 效果는 對照群에 비하여 香貝養榮湯엑기스 投與群과 貝母엑기스 投與群에서 각각 有意性이 없었다.

參 考 文 獻

1. 김각균 외 : 免疫學, 서울, 서울대학교출판부, pp.303~312, 1992.
2. 김진복 : 最新外科學, 서울, 一潮閣, pp.474~538, 1995.
3. 김완희 외 : 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, p.42, 1985.
4. 김완희 외 : 韓醫學原論, 서울, 成輔社, p.331, 413, 1982.
5. 대한병리학회 : 病理學, 서울, 高文社, pp.183~272, 1990.
6. 대한피부과학회간행위원회 : 皮膚科學, 서울, 麗文閣, p.197, pp.29~43, 304~331, 1990.
7. 신천호 역 : 癌瘤防治研究, 서울, 成輔社, p.252, 1984.
8. 안덕균 역 : 免疫와 韓方, 서울, 열린책들, pp.19~48, 1992.
9. 이봉교 : 漢方診斷學, 서울, 成輔社, pp.27~28, 1986.
10. 이상인 : 本草學, 서울, 修書院, p.51, 56, 58, 87, 101, 103, 106, 203, 281, 329, 352, 369, 407, 1981.
11. 이상인 외 : 漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, p.52, 56, 57, 253, 260, 299, 346, 358, 359, 361, 395, 399, 402, 497, 1982.
12. 이우주 : 藥理學講義, 서울, 太光文化社.

- pp.498~499, 1984.
13. 정태호 : 免疫學講義, 대구, 慶北大學校出版部, pp.290~312, 1993.
 14. 채병윤 : 漢方外科, 서울, 高文社, pp296~300, 1987.
 15. 홍원식 편 : 精校黃帝內經素問, 서울, 東洋醫學研究院, pp,123~126, 282~286, 1981.
 16. 홍원식 편 : 精校黃帝內經靈樞, 서울, 東洋醫學研究院, pp.36~49, 102~108, 213~220, 249~252, 1981.
 17. 강석봉 : 白何首烏와 黃精이 細胞性 및 體液性 免疫反應에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 9 : 367~376, 1986.
 18. 박주희 : 靈芝를 投與한 마우스腹腔癌 細胞에 대한 NK細胞의 活性能, 大韓免疫學會誌, 16 : 115~126, 1994.
 19. 김광수 외 : 皮膚腫瘍 2205예에 대한 統計的 觀察, 28 : 737~746, 1990.
 20. 김동식 외 : 韓國人 腫瘍의 統計的 觀察, 大韓醫學協會誌 16 (3) : 207~217, 1973.
 21. 김영표 외 : 最近 10年間의 皮膚 惡性 腫瘍에 관한 臨床的 觀察, 大韓皮膚科學會誌 16 : 19~30, 1978.
 22. 김재광 : 癌患者에서의 T, K, NK細胞 및 單球의 機能低下, 大韓免疫學會誌, 5 (1) : 106, 1983.
 23. 김진복 : 正常人 및 癌患者의 自然殺害能力에 관한 研究, 大韓免疫學會誌, 6 (1) : 2~8, 1984.
 24. 김진복 외 : 皮膚科 外來患者의 統計的 觀察 (1981~1990), 大韓皮膚科學會誌, 34 (3) : 366~374, 1996.
 25. 노석선 : 當歸飲子 水抽出物이 抗Allergy 反應과 마우스의 免疫細胞機能에 미치는 影響, 圓光韓醫學, 2 (1) : 121~140, 1992.
 26. 백태현 : 半夏白朮天麻湯과 半夏白朮天麻湯加味方의 抗癌效果와 免疫反應에 관한 實驗的 研究, 慶熙韓醫大論文集, 17 (1) : 121~143, 1994.
 27. 성호석 외 : 皮膚癌 33예에 대한 臨床的 觀察, 大韓皮膚科學會誌 10 : 23~31, 1972.
 28. 손장신 외 : 韓國人의 腫瘍의 統計的 觀察, 大韓病理學會誌 15 (2) : 151~159, 1981.
 29. 신자경 외 : 基底細胞癌 71예에 대한 臨床 및 組織學的 考察, 大韓皮膚科學會誌, 30 : 585~591, 1992.
 30. 오천식 : 靈芝 山慈 仙鶴草 卷柏 瓦松이 癌細胞 感受성에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 10 : 99~115, 1989.
 31. 유혜정 : 陽和湯 및 陽和湯加味方의 抗癌效果와 免疫反應에 관한 實驗的 研究, 서울, 慶熙大學校大學院 碩士學位論文, 1996.
 32. 윤상협 : 六君子湯 小柴胡湯 魚腥草의 抗癌生存期間 延長效果와 免疫反應에 관한 實驗的 研究, 慶熙醫學, 7 (3) : 342~357, 1991.
 33. 윤성목 : 息賁湯이 抗癌 및 免疫調節作用에 미치는 影響, 大韓韓方腫瘍學會誌, 2 (1) : 25~42, 1996.
 34. 이남구 : 四君子湯이 생쥐의 免疫反應 및 NK細胞의 細胞毒性에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 10 (2) : 115~121, 1989.
 35. 이운주 외 : 最近 10年間 皮膚 惡性 腫瘍에 관한 臨床的 觀察, 大韓皮膚科學會誌, 33 (4) : 679~685, 1995.
 36. 이재익 : 胃癌患者에서 細胞性 免疫에 대한 研究, 大韓內科學會誌, 39 (6) : 774~782, 1990.
 37. 임명규 외 : 皮膚 扁平細胞癌의 原因 疾患에 관한 臨床的 觀察, 大韓皮膚科學會誌, 34 (1) : 85~92, 1996.
 38. 임사비나 : 3-Methylcholanthrene 皮膚癌에

- 대한 刺鍼部位別 抗癌 및 免疫增強 效果, 慶熙韓醫大論文集, 16 : 149~179, 1993.
39. 임수덕 : 인터페론 Alpha, Gamma 存在下에 NK細胞가 癌細胞破壞에 미치는 影響에 대한 研究, 大韓癌學會誌, 15 (1) : 1~13, 1983.
 40. 장경훈 외 : 基底細胞上皮膚腫 116예에 關한 臨床的 考察, 大韓皮膚科學會誌, 22 : 119~126, 1984.
 41. 장중식 : 歸茸湯이 S~180에 對한 抗腫瘍 效果와 Cyclophosphamide에 의한 副作用 減少에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌, 13 (1) : 313~323, 1992.
 42. 정문화 외 : 惡性 皮膚 腫瘍에 關한 臨床的 考察, 大韓皮膚科學會誌, 11:27~32, 1973.
 43. 정진호 외 : 皮膚 惡性 腫瘍의 統計的 考察 大韓醫學協會誌, 34 : 57~68, 1991. 44. 정태안 외 : 有棘細胞癌의 臨床的 觀察, 釜山醫大雜誌, 20 : 321~329, 1980.
 45. 조광현 외 : 皮膚 惡性 腫瘍의 臨床的 觀察, 大韓皮膚科學會誌, 22 : 394~403, 1984.
 46. 조백기 외 : 皮膚 腫瘍 657예에 對한 考察, 大韓皮膚科學會誌, 11 : 3~8, 1973.
 47. 조종관 : 淸肝湯이 肝臟保護와 微小循環 및 免疫機能에 미치는 影響, 慶熙 韓醫大論文集, 10 (1) : 59~98, 1987.
 48. 조혁규 : 人蔘 Crude Saponin이 低下된 免疫反應 및 網內系 機能의 回復에 미치는 影響, 人蔘의 藥理研究 및 效能研究, 韓國人蔘煙草研究所, pp.1~20, 1983.
 49. 주용진 외 : 惡性 皮膚 腫瘍 131예의 臨床的 考察, 大韓皮膚科學會 제41차 秋季學術大會 抄錄 1989.
 50. 최서형 : 生肝湯과 그 分割이 肝臟保護 血小板凝集能 및 一般 免疫機能에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 10 : 25~57, 1987.
 51. 최인화 : 仙方活命飲의 抗癌 및 免疫反應에 關한 實驗的 研究, 慶熙韓醫大 論文集, 15 : 341~359, 1992.
 52. 최정선 외 : 皮膚 腫瘍의 統計的 觀察, 대한 皮膚科學會誌, 16 : 9~18, 1978.
 53. 최정화 : 韓國產 靈芝煎湯液이 마우스의 免疫細胞 機能에 미치는 影響, 圓光韓醫學, 1 (1) : 129~151, 1991.
 54. 하대유 : 緬羊赤血球 減作量이 Mice의 遲延型 過敏反應과 抗體生産에 미치는 影響, 全北醫大論文集, 3 (1) : 95~100, 1979.
 55. 하대유 : Colchicine이 마우스의 體液性 및 細胞性 免疫反應에 미치는 影響, 大韓醫學協會誌, 30 (4) : 409~420, 1987.
 56. 하성환 : 사이클론포스파마이드와 放射線 並用療法時 腫瘍의 크기가 미치는 影響에 關한 實驗的 研究, 癌細胞生物學, pp.291~317, 1992..
 57. 한영수 외 : 皮膚 腫瘍 1,302예에 對한 考察, 大韓皮膚科學會誌, 26 : 189~198, 1988.
 58. 황영명 : 생지황 건지황 숙지황이 細胞性 免疫反應 및 體液性 免疫反應에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 10 : 207~218, 1994.
 59. 顧伯華 : 實用中醫外科學, 상해, 上海科學記述出版社, pp.162~164, 1985.
 60. 廷賢 : 萬病回春, 臺南, 世一書局, p.38 (하권), 1986.
 61. 祁 坤 : 外科大成, 臺北, 文光圖書公司印行, p.118, 1979.
 62. 唐續元 외 : 中西醫結合治驗30種癌症, 北京, 科學技術文獻出版社, pp.433~441, 1995.
 63. 潘敏求 : 中華腫瘤治療大成, 河北, 河北科學技術出版社, pp.9~112, 1995.

64. 常敏毅：抗癌本草，湖南，湖南科學技術出版社，pp.7, 21, 94, 96, 122, 213, 256, 1987.
65. 上海中醫學院編：中醫外科學，홍콩, 商務印書館，pp.325~327, 1981.
66. 汪 昂：醫方集解，臺北，文光圖書有限公司，pp.28~30, 1988.
67. 余桂清：歷代中醫腫瘤案論選粹，서울, 一中社，pp.240~276, 1988.
68. 吳 謙 외：醫宗金鑑，서울, 大星文化社，pp.156~157, 1983.
69. 郁仁存 외：癌症診治康復350問，北京，金盾出版社，p.228, 1989.
70. 陸青節：萬病醫藥顧問 下卷 皮膚科，臺灣，東方書店，pp.26~35, 1978.
71. 李 梃：醫學入門，서울, 翰成社，p.460, 1984.
72. 陳師文：太平惠民和劑局方，北京，旋豐出版社，p.115, 242, 1983.
73. 黃宮繡：本草求真，臺北，宏業書局，p.2, 6, 9, 15, 43, 61, 74, 77, 81, 110, 144, 164, 1982.
74. 劉明蓉：中藥免疫抑制劑的基 研究及臨床應用，中成藥，16 (6) : 33~34, 1994.
75. 北里研究所附屬東洋醫學研究所臨床古典研究班：素問臨床索引集，東京，國書刊行會，p.434, 455, 465, 501, 515, 1985.
76. 北里研究所附屬東洋醫學研究所臨床古典研究班：靈樞臨床索引集，東京，國書刊行會，p.582, 609, 652, 1985.
77. Avrames S. et al : Antibody formation at the cellular level in immunology, New York, John Wiley & Son's Inc., pp.503~513, 1982.
78. Gordon D., Silverstone H. : World wide epidemiology of premalignant and malignant cutaneous lesions (Cancer of the skin - Andrade R., Gumpport SL., Popkin GL., edition), Philadelphia, W.B. Saunders, pp.405~435, 1976.
79. Nowotny A. : Antigen-antibody interactions basic exercises immunochemistry, Berlin, Heidelberg, N.Y., Spriger-Verlag, pp.217~271, 285~287, 1979.
80. Revillard J.P. : Investigation of delayed hypersensitivity in man (Immunology), New York, John Wiley & Son's Inc., pp.393~394, 1982.
81. Sell S : Cell-mediated immunity in vitro, immunopathology and immunity, Hagerston, Maryland, Harper & Row Pub., pp.144~171, 1980.
82. Vana J. : Epidemiology (Cancer of Dermatology - Helm F. edition), Philadelphia, Lee & Febiger, pp.3~15, 1979.
83. Wing E. J. et al : Delayed hypersensitivity reaction in basic and clinical immunology, California, Lange Med. Pub., pp.129~134, 1980.
84. Bach J.F. and Dardenne M. : Antigen recognition by T-lymphocytes, thymus and marrow dependence of spontaneous rosette forming cells in mouse, Cell Immuno., 3 : 1, 1972.
85. Biozzi G. et al : A kinetic study of antibody producing cell in the spleen with sheep erythrocytes, Immuno., 14 : 7, 1968.
86. Fears T.R., Scotto J. : Changes in skin cancer morbidity between 1971~72 and 1977~78, J National Cancer Institute, 69 : 365~370, 1982.
87. Kopf A.W. : Computer analysis of 3531 basal cell carcinomas of the skin, J Dermatol. (Tokyo), 6 : 267~281, 1979.

88. Lupulescu A. : Enhancement of carcinogenesis by prostaglandins in male albino swiss mice, *J. Natl. Cancer Inst.*, 61 : 97~101, 1978.
89. Mitsuoka A. et al : Delayed hypersensitivity in mice induced by intravenous sensitization with sheep erythrocytes, evidence for tuberculin type delayed hypersensitivity of the reaction, *Immuno.*, 13 : 363, 1978.
90. Ono T., Kito M., Kuriya N. : Characterization of basal cell epithelioma in Japanese, *J Dermatol. (Tokyo)*, 9 : 291~300, 1982.
91. Scotto J., Kopf A.W., Urbach F. : Non-melanoma skin cancer among Caucasians in four areas of the United States, *Cancer*, 34 (4) : 1333~1338, 1982.
92. Talmadge J.E. et al : Immunotherapeutic potential in murine tumor model of polyinosinic-polycytidylic acid and poly-L-lysine solubilized by carboxymethylcellulose, *Cancer Res.*, 45 (3) : 1066~1072, 1985.
93. Thorbeck G.J. et al : The affinity of the reticulo-endothelial system for various serum proteins, *Brit. J. Exp. Path.*, 41 (2) : 190~198, 1960.