

# 十全大補湯加味方이 抗癌化學療法劑의 細胞毒性 및 腫瘍細胞의 lysosomal enzymes에 미치는 影響

圓光大學校 韓醫科大學 內科學教室 · \*病理學教室

李炯柱 · 田炳薰\* · 元秦喜 · 文 九 · 文錫哉

## I. 緒論

70년대 이후 줄곧 국내 사망을 1·2위를 차지하고 있는 疾病은 癌, 곧 惡性 腫瘍이다<sup>49-51</sup>. 의학 선진국인 미국의 경우도 지난 40년 동안 癌 사망 수준에 별 다른 진전이 없었다는 통계<sup>37)</sup>를 볼 때, 癌에 대한 연구는 아직 미결 과제가 많다 하겠다.

腫瘍에 대하여 西洋에서는 癌(Cancer)이란 단어가 희랍어 'karkinos'와 라틴어 'cancrum'에서 유래된 바<sup>37, 55)</sup>와 같이 3000여년 전부터 인식되었으며, 과학적 연구는 19C에 현미경이 발명된 이후로 1858년 Virchow의 "Cellular pathologie"에 이르러 癌에 대한 기본적인 인식이 시작되었다<sup>26)</sup>.

東洋에서는 甲骨文에서 '瘤'라는 病名이 나타나며<sup>26, 39)</sup>, 韓醫學 文獻상으로 '內經-靈樞'에서 "虛邪之入于身也甚, 寒與熱相搏, ... 凝結日以易甚, 連以聚居爲昔瘤", "四者時也, 時者四時八風之客于經絡之中, 爲瘤病者也"<sup>1, 7)</sup>라 기재된 이래 韓醫學에서는 噎膈, 反胃, 腸覃, 石瘕, 癥, 積 등 주로 症候에 의존해 命名되어 왔다<sup>39)</sup>.

韓醫學에서는 癌 역시 辨證을 활용하여 治療해 왔는데, 發病 機轉을 氣滯血瘀, 痰結濕聚, 熱毒內蘊, 臟腑失調·氣血虧虛, 經絡瘀阻 등의 辨證分型으로 인식하여, 邪實과 正虛의 단계에 따라 扶正法과 消積, 活血, 清熱 등의 祛邪法을 함께 活用하여 治療해 왔다<sup>27-28)</sup>.

西醫學에서는 19C초에 이르러서 정규적인

手術·化學療法이 확립되었고, X-선이 발명된 후 20C초에 放射線 療法이 임상상 응용되기 시작하였다<sup>26)</sup>.

근래 가장 일반화된 癌治療法은 手術, 化學療法인데, 특히 化學療法은 腫瘍細胞만 아니라 正常細胞에도 적잖은 損傷을 주게 된다<sup>38)</sup>. 이러한 역기능으로 인해 西醫學에서는 유전학적 治療나 면역 治療 등의 연구와 治療를 진행하고 있다.<sup>37)</sup>

근래 癌에 대한 韓醫學的 研究는 金<sup>53-56)</sup> 등의 논문에서처럼 한약제의 抗癌作用이나 免疫機能에 관한 연구가 진행되고 있으며, 中西醫 結合治療를 통해 生存率과 삶의 質을 증가시키는 방향으로 연구와 治療가 행해지고 있다<sup>19, 21, 24-25, 27-29, 33)</sup>.

이에 저자는 結合治療를 위한 抗腫瘍性藥物의 抗腫瘍效果를 상승적으로 증진시키고 부작용을 줄이는 약물의 개발을 위해, 化學療法의 부작용을 文獻調査한 결과, 그에 따른 주된 부작용이 韓方辨證上 氣血虛證에 屬함을 인식하였다. 이에 따라 氣血虛證에 多用되는 十全大補湯에 抗癌 효과를 갖고있는 白花蛇舌草와 骨髓障礙 등의 부작용을 개선에 효과가 있는 枸杞子, 女貞子, 鷄血藤 등이 加味된 文\*의 十全大補湯加味方을 上程하여 아래와 같은 실험을 施行하였다.

Ehrlich carcinoma의 solid tumor와 ascites tumor에 대한 十全大補湯加味方추출물의 抗腫瘍효과를 관찰하였고, 十全大補湯加味方추출물이 抗癌化學療法제인 mitomycin C의 抗腫瘍

효과를 증가시킬 수 있는가를 살피고, 腫瘍細胞의 lyso-somal enzymes에 대한 활성 및 NKcell의 活性에 어떠한 效果를 나타내는가를 觀察하여 몇가지 知見을 얻었기에 이에 보고 하는 바이다.

## II. 實驗材料 및 方法

### 1. 實驗材料

#### 1) 藥材

實驗에 使用한 藥材는 市中에서 購入하여 圓光大學校 附屬韓方病院에서 鑑定하고 嚴選하여 使用하였으며, 十全大補湯加味方의 處方 構成은 常見腫瘍診治指南<sup>27)</sup>의 辨證上 氣血虛證의 治方에 準해 구성하였다(Table 1).

Table 1. Prescription of Sipjeondaebot-tanggambang(十全大補湯加味方)

本草名	生藥名	重量(g)
生地黃	RHIZOMA REHMANIAE	6
當歸	RADIX ANGELICAE GINGANTIS	5
白芍藥	RADIX PAEONIAE LACTIFLORAE	7.5
川芎	RHIZOMA CNIDI	3.5
人蔘	RADIX GINSENG	15
白朮	RHIZOMA ATRACTYLODIS MACROCEPHALAE	15
白茯苓	PORIA	5
黃芪	RADIX ASTRAGALI	15
桂皮	CORTEX CINNAMONI	3.5
枸杞子	FRUCTUS LYCII	15
女貞子	FRUCTUS LIGUSTRI	7.5
鷄血藤	CAURIS SPATHOLOBI	7.5
白花蛇舌草	HERBA OLDENLANDIAE DIFFUSAE	15
陳皮	PERICARPUM CITRI NOBILIS	3
鷄內金	CORIUM STOMACHICUM GALLI	5
total amount		128.5

#### 2) 檢液調製

十全大補湯加味方 5貼 分量을 증류수 2000

ml와 함께 환저플라스크에 넣고 냉각기를 부착하여 2시간동안 電熱器로 煎湯한 후 3000rpm에서 20분간 원심분리하여 上淸液을 取한 다음, 濾過紙로 濾過한 濾液을 減壓回轉 蒸發器를 利用하여 減壓濃縮한 후 減압건조기에서 완전히 증류하여 건조액기스를 製造하였다. 이 건조액기스를 증류수로 재조정하여 使用하였으며, 試料를 細胞에 接種하기 전에 1.2, 0.8, 0.45, 0.2 $\mu$ m pore size의 micro filter (Milipore)를 利用하여 여과, 멸균하였다.

#### 3) 腫瘍細胞 및 實驗動物

實驗에 使用한 腫瘍細胞柱는 韓國細胞柱銀行(Korea Cell Line Bank) 및 日本理研細胞銀行(Riken Cell Bank)에서 분양받아 使用하였다. 실험동물은 18-20g의 ICR female mice를 使用하였으며, 腫瘍細胞는 Ehrlich carcinoma의 ascites tumor cells을 매 7일 간격으로 새로운 마우스의 腹腔에 정기적으로 移植하며 유지하였다.

#### 4) 細胞培養 및 器具滅菌

實驗에 使用된 腫瘍細胞柱들은 Roswell Park Memorial Institute 1640(RPMI 1640)과 Dulbecco's modification of Eagles's medium (DMEM, GIBCO) 등의 培養液으로 1주일에 1 내지 2회씩 系代培養하면서 使用하였다. Medium은 5%의 heat-inactivated fetal bovine serum(FBS)이나 10% 또는 20%의 FBS를 보충하여 使用하였으며, antibiotic-antimycotic(GIBCO)을 처리하였다. 2 내지 3 일에 1회씩 배지를 교환하였으며 약 1週일에 1회씩 0.25% trypsin EDTA(GIBCO) 溶液으로 處理하여 細胞를 탈착시키고 系代培養하였다. 餘分の 細胞는 nitrogen tank에 凍結保存한 다음 必要에 따라 解凍하여 使用하였다.

本 實驗에 使用된 細胞培養液 및 試藥은 DDW(deionized distilled water)를 使用하여 製造하였으며 micro-filter(pore size 0.2 $\mu$ m)를 利用하여 濾過滅菌하여 使用하였고, 器具는

121°C, 15psi 下에서 高壓濕熱滅菌하거나 160°C dry oven에서 2時間以上 乾熱滅菌하여 使用하였다.

## 2. 實驗方法

### 1) In vivo assay

#### ㉠ 抗腫瘍실험

十全大補湯加味方 추출액의 抗腫瘍실험은 Ehrlich carcinoma의 solid tumor와 ascites tumor에 대하여 실시하였다. ascites형은 마우스에  $5 \times 10^6$ 개의 細胞를 복강내에 주사하였으며, 十全大補湯加味方 추출액은 腫瘍細胞이식 후 2일째부터 10일동안 날마다 50, 100, 200 mg/kg씩을 경구투여하였다. 抗腫瘍효과는 생존율로 판정하였으며, 30일 동안의 평균생존기간으로 판정하였다.

survival rate = mean survival time of treated mice/mean survival time of control  $\times 100$

solid tumor의 경우에는  $5 \times 10^6$ 개의 腫瘍細胞를 마우스의 서혜부에 피하이식하였다. 十全大補湯加味方 추출액은 腫瘍細胞 이식 후 2일째부터 12일동안 날마다 50, 100, 200 mg/kg씩을 경구투여하였다. 이식 후 16일 째에 마우스를 희생시키고 腫瘍성장억제효과는 대조군에 대한 실험군의 腫瘍의 중량으로 결정하였다. 抗癌 化學療法제인 mitomycin C은 腫瘍이식 후 2일부터 6일동안 격일로 복강내 투여하였다.

#### ㉡ 효소활성의 결정

$5 \times 10^6$ 개의 腫瘍細胞를 복강내에 이식하고 이식 후 6일부터 10일동안 1일 1회씩 十全大補湯加味方추출액을 100, 200 mg/kg씩을 경구투여하였다. mitomycin C은 이식 후 6, 8, 10일에 1일 1회씩 복강내에 주사하였다. 이식 후 10일에 각 실험군의 ascites 腫瘍細胞를 수집하여 腫瘍細胞수가  $1 \times 10^7$ /ml가 되도록 조절하 후 균질화하였다. 細胞액은 10분동안 600G에서

원심분리하여 상층액을 취하였다. 이것을 40분 동안 75,000G에서 원심분리하여 침전층과 불침전층을 분획하였다. 각각의 불침전층의 분획에서 acid deoxyribonuclease,  $\beta$ -glucuronidase, acid phosphatase 등의 효소활성을 0.2% Triton X-100을 처리한 효소용액에서 Shimamoto 등의 방법을 이용하여 측정하였다. 효소활성은  $10^7$ 개의 細胞당 값으로 표현하였다.

#### ㉢ 細胞배양

Ehrlich ascites 細胞를  $4 \times 10^5$ /ml로 조절하여 DMEM에 부유시키고 37°C에서 十全大補湯加味方추출물을 첨가한 후에 30분 동안 mitomycin C( $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$ )로 처리하였다. 처리한 細胞는 Hank's solution으로 세척한 후 10%의 FBS를 포함한 DMEM에 부유시키고 35mm petri dish를 이용하여 37°C에서 2일간 CO<sub>2</sub> 배양기에서 배양한다. 배양 후 살아있는 細胞는 0.2% trypan blue로 염색한다.

#### 2) NK細胞의 活性度 測定

Lee등<sup>58-59, 61)</sup>이 응용한 single cell level assay방법에 準하여 實施하였다. 1% agarose (electrophoresis grade, Grand Island Biological Co)를 증류수로 만들어 고압멸균한 후 45°C항온조에 보관하고 여기에 2배 농도의 RPMI를 同量 加하여 0.5% agarose液을 만든 후 이를 2ml의 pyrex시험관에 분주하여 40°C 항온조에서 액상을 유지하면서 實驗에 使用하였다. 작동細胞로는 여러 농도의 十全大補湯加味方 抽出液으로 1시간 동안 前處理한 마우스 脾臟細胞를, 표적細胞로는 마우스 lymphoma cell line인 Yac 1 cell을 使用하였는데 이들 細胞의 농도를  $5 \times 10^6$  cells/ml이 되도록 加하고, 혼합한 후 즉시 0.2ml씩을 미리 0.2% agarose로 coating한 조직배양 plastic plate (Falcon)에 분주하여 균등하게 퍼지도록 한 후 실온에서 약 2분간 방치하여 응고시켰다. 여기에 agarose의 건조를 방지하기 위하여 RPMI 1640 1ml을 증층시켜 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 배양기에

서 3시간 항온배양 하였다. 아울러 작동세포 또는 표적세포만을 단순 분주한 대조 평판도 함께 培養하였다. 3시간 培養 후 agarose 평판에 증충시켰던 배지를 제거하고 0.1% trypan blue液 2ml을 부어 실온에서 5분간 염색한 다음 염색액을 제거하고 다시 5ml의 RPMI 1640을 각 평판에 加하여 5분간 脫色시켰다. 그 후 평판내의 RPMI를 제거하고 2% formalin이 함유된 식염수 1ml을 加하여 細胞를 고정한 후 400배율로 檢鏡하여 conjugated cell에 대한 염색된 표적세포의 百分率을 計算하였는데, 다음 공식에 의하여 NK cell의 百分率을 구하였다.

$$\% \text{ of NK cells} = \% \text{ of conjugated effector cells} \times \% \text{ of conjugated target cells lysed}/100$$

### 3) 통계처리

實驗結果의 統計處理는 Mac Stat View TM+512를 利用하여 unpaired t-test에 準하여 處理하였고, 實驗值의 表現은 Mean±SE으로 하였으며, p-value가 最大值 0.05(p<0.05)以下인 境遇를 有意한 것으로 判定하였다.

## III. 實驗成績

### 1. In vivo 抗腫瘍效果

1) 마우스에서 ascites form of Ehrlich carcinoma에 대한 十全大補湯加味方추출물과 mitomycin C의 抗腫瘍效果에 대한 실험을 실시하였다. 복수癌細胞腫瘍의 경우에 十全大補湯加味方추출물만을 투여한 실험군에서는 약간의 평균수명의 연장효과를 나타냈으나 뚜렷한 抗腫瘍효과를 나타내지는 못하였다. 다만 200mg/kg을 투여하였을 때, 30일 이상 생존한 마우스가 2마리 있었다(Table 1). 抗癌化學療法劑인 mitomycin 0.1mg/kg을 투여한 결과 마

우스의 평균생존기간을 24% 연장하는 효과를 나타냈으며 30일 이상 생존한 마우스가 1마리 있었다(Table 2).

Table 1. Antitumor activities of the ethanol extract of Sipjeondaebotang-gamibang(SDTG) on ascites form of Ehrlich carcinoma in mice

Dose (mg/kg)	Ad. Route	Mean survival days <sup>a</sup>	T/C <sup>b</sup>	30 days survival/ No. of tested mice
0	P.O. <sup>c</sup>	19.4±1.2	100.0	0/12
50	P.O.	21.2±0.8	111.3	0/12
100	P.O.	21.6±0.8	113.4	1/12
200	P.O.	22.4±0.9	115.5	2/12

Mice were inoculated intraperitoneally with tumor cells(5×10<sup>6</sup>). SDTG was orally administered daily for 10 days from the second day after the tumor transplantation.

<sup>a</sup> Each value represents the mean±SE of 12 mice

<sup>b</sup> Mean survival time of treated mice/mean survival time of control × 100

<sup>c</sup> Water was orally administered

Table 2. Antitumor activities of mitomycin C on ascites form of Ehrlich carcinoma in mice

Dose (mg/kg)	Ad. Route	Mean survival days <sup>a</sup>	T/C <sup>b</sup>	30 days survival/ No. of tested mice
0	IP. <sup>c</sup>	19.6±0.8	100	0/12
0.01	IP.	19.9±1.1	101.5	0/12
0.05	IP.	21.4±1.3	109.2	0/12
0.1	IP.	24.3±1.2	124.0	1/12

Mice were inoculated intraperitoneally with tumor cells(5×10<sup>6</sup>). mitomycin C was administered intraperitoneally on alternate days for 6days from the second day after the tumor transplantation.

<sup>a</sup> Each value represents the mean±SE of 12 mice

<sup>b</sup> Mean survival time of treated mice/mean survival time of control × 100

<sup>c</sup> Saline was intraperitoneally administered

2) ascites form of Ehrlich carcinoma에 十全大補湯加味方추출액과 mitomycin을 병용투여한 결과는 30일 동안 관찰한 결과 十全大補

湯加味方추출물에 의하여 mitomycin C의 抗腫瘍효과가 약간증가하는 경향을 보였으며, 30일 이상 생존하는 마우스도 늘어나는 결과를 나타냈다. 특히 十全大補湯加味方추출물 200mg/kg와 mitomycin C 0.1mg/kg를 투여한 군에서는 마우스의 평균생존기간이 30%이상 증가하였으며, 30일이상 생존한 마우스도 7/12로 증가하는 결과를 보였다(Table 3, 4).

Table 3. Antitumor activities of the ethanol extract of Sipjeondaebotang-gamibang(SDTG) and mitomycin C on ascites form of Ehrlich carcinoma in mice

SDTG + MMC Dose(mg/kg)	Ad. Route	Mean survival days <sup>a</sup>	T/C <sup>b</sup>	30 days survival/ No. of tested mice
0 + 0	P.O + I.P. <sup>c</sup>	19.3±0.9	100.0	0/12
0 + 0.05	P.O + I.P.	20.8±1.3	107.8	1/12
50 + 0.05	P.O + I.P.	21.9±1.2	113.5	2/12
100 + 0.05	P.O + I.P.	24.4±1.5	126.4	2/12
200 + 0.05	P.O + I.P.	24.9±1.6	129.0	3/12

Mice were inoculated intraperitoneally with tumor cells( $5 \times 10^6$ ). SDTG was orally administered daily for 10 days from the second day after the tumor transplantation. mitomycin C was administered intraperitoneally on alternate days for 6days from the second day after the tumor transplantation.

<sup>a</sup> Each value represents the mean ± SE of 12 mice  
<sup>b</sup> Mean survival time of treated mice/mean survival time of control × 100  
<sup>c</sup> Water was orally and saline was intraperitoneally administered

Table 4. Antitumor activities of the ethanol extract of Sipjeondaebotang-gamibang(SDTG) and mitomycin C on ascites form of Ehrlich carcinoma in mice

SDTG + MMC Dose(mg/kg)	Ad. Route	Mean survival days <sup>a</sup>	T/C <sup>b</sup>	30 days survival/ No. of tested mice
0 + 0	P.O + I.P. <sup>c</sup>	19.6±1.2	100	0/12
0 + 0.1	P.O + I.P.	21.5±1.1	109.7	2/12
50 + 0.1	P.O + I.P.	24.3±1.4	124.0	4/12
100 + 0.1	P.O + I.P.	26.2±1.3	133.7	5/12
200 + 0.1	P.O + I.P.	27.1±1.1	138.3	7/12

MMC : mitomycin c

Mice were inoculated intraperitoneally with tumor cells( $5 \times 10^6$ ). SDTG was orally administered daily for 10 days from the second day after the tumor transplantation. mitomycin C was administered intraperitoneally on alternate days for 6days from the second day after the tumor transplantation.

<sup>a</sup> Each value represents the mean ± SE of 12 mice  
<sup>b</sup> Mean survival time of treated mice/mean survival time of control × 100  
<sup>c</sup> Water was orally and saline was intraperitoneally administered

3) 十全大補湯加味方추출물과 mitomycin C의 抗腫瘍효과를 마우스의 solid form of Ehrlich carcinoma에 실시한 결과, 腫瘍細胞를 이식한 후 16일 후 腫瘍을 적출하여 腫瘍의 중량을 측정 한 결과 대조군에서는  $2.54 \pm 0.18g$ 이었으며, 十全大補湯加味方추출물의 투여량을 증가할수록 종양의 크기가 감소하는 효과를 나타냈다. 특히 200mg/kg의 十全大補湯加味方추출물을 투여하였을 때 34%의 腫瘍크기 감소를 나타내었다. mitomycin C의 단독투여시에도 0.2, 0.5mg/kg를 투여하였을 때 유의하게 腫瘍의 크기가 감소하는 결과를 보였다 (Table 5).

十全大補湯加味方추출물과 mitomycin C의 병용투여시는 이들 각자를 단독투여하거나 특히 mitomycin c를 단독으로 투여하였을 때보다도 抗腫瘍효과가 뚜렷하게 나타나 종양의 크기를 현저하게 감소시키는 결과를 보였다 (Table 6).

Table 5. Antitumor activities of the ethanol extract of Sipeondaebotang-gamibang(SDTG) or mitomycin C on solid form of Ehrlich carcinoma in mice

Treatment	Dose(mg/kg)	Ad. Route	Average tumor weight(g) <sup>a</sup>
SDTG	0	P.O <sup>b</sup>	2.54±0.18
SDTG	50	P.O	2.23±0.16*
SDTG	100	P.O	1.95±0.13*
SDTG	200	P.O	1.68±0.21**
MMC	0	IP. <sup>c</sup>	2.65±0.18
MMC	0.05	IP	2.46±0.19
MMC	0.1	IP	2.36±0.21
MMC	0.2	IP	2.14±0.16*
MMC	0.5	IP	1.77±0.21**

MMC : mitomycin c

Tumor cells were inoculated subcutaneously into the right groin of mice. SDTG was administered orally to the mice, daily for 12 days from the second day after the tumor inoculation. mitomycin C was administered intraperitoneally on the alternate days for the 6 days from the second day after tumor transplantation.

<sup>a</sup> Each value represents the mean±SE of 10 mice

<sup>b</sup> Water was orally administered

<sup>c</sup> Saline was intraperitoneally administered

\*, \*\* : significant different from the control p<0.05, p<0.01

Table 6. Antitumor activities of the ethanol extract of Sipeondaebotang-gamibang(SDTG) and/or mitomycin C on solid form of Ehrlich carcinoma in mice

Treatment	Dose(mg/kg)	Ad. Route	Average tumor weight(g) <sup>a</sup>
SDTG+MMC	0 + 0	P.O <sup>b</sup> + IP. <sup>c</sup>	2.65±0.20
SDTG+MMC	0 + 0.1	P.O + IP.	2.41±0.18
SDTG+MMC	50 + 0.1	P.O + IP.	2.12±0.15
SDTG+MMC	100 + 0.1	P.O + IP.	1.71±0.17*
SDTG+MMC	200 + 0.1	P.O + IP.	1.43±0.17**
SDTG+MMC	0 + 0	P.O <sup>b</sup> + IP. <sup>c</sup>	2.68±0.17
SDTG+MMC	0 + 0.2	P.O + IP.	2.30±0.22
SDTG+MMC	50 + 0.2	P.O + IP.	1.81±0.16*
SDTG+MMC	100 + 0.2	P.O + IP.	1.43±0.17**
SDTG+MMC	200 + 0.2	P.O + IP.	1.13±0.15**

MMC : mitomycin c

Tumor cells were inoculated subcutaneously into the right groin of mice. SDTG was administered orally to the mice, daily for 12 days from the second day after the tumor inoculation. mitomycin C was administered intraperitoneally on the alternate days for the 6 days from the second day after tumor transplantation.

<sup>a</sup> Each value represents the mean±SE of 10 mice

<sup>b</sup> Water was orally administered

<sup>c</sup> Saline was intraperitoneally administered

\*, \*\* : significant different from the mitomycin C value, p<0.05, p<0.01

4)十全大補湯加味方 추출물과 mitomycin C의 투여로 인한 Ehrlich ascites carcinoma cell의 lysosomal enzymes에 대한 변화는 10<sup>7</sup> 개의 細胞로부터 얻어진 결과로 표현하였다. 원심분리로부터 얻은 비침전층 분획에 나타난 acid deoxyribonuclease, β-glucuronidase, acid phosphatase의 총 활성도는 mitomycin C의 단독투여 또는十全大補湯加味方의 단독투여시 보다, mitomycin C와十全大補湯加味方 추출물을 병용투여한 경우에 증가하는 효과가 더욱 현저하게 나타났다(Table 7).

Table 7. Effects of the ethanol extract from Sipeondaebotanggamibang(SDTG) and/or mitomycin C on the activity of lysosomal enzymes in Ehrlich ascites carcinoma cell

Treatment	Dose (mg/kg)	Activities of lysosomal enzymes <sup>a</sup>		
		acid deoxyribonuclease	β-Glucuronidase	Acid phosphatase
SDTG+MMC	0 <sup>b</sup> + 0 <sup>b</sup>	6.4±0.7	12.4±0.8	21.5±1.5
SDTG+MMC	100 + 0	7.3±0.6	14.3±1.0	24.2±1.3
SDTG+MMC	200 + 0	8.4±0.6 <sup>c</sup>	16.1±0.7 <sup>c</sup>	27.9±1.1 <sup>c</sup>
SDTG+MMC	0 + 0.1	7.1±0.8	13.4±1.2	23.9±1.4
SDTG+MMC	100 + 0.1	9.4±1.2	17.4±1.1 <sup>*</sup>	28.1±1.2 <sup>*</sup>
SDTG+MMC	200 + 0.1	11.5±1.1 <sup>*</sup>	22.6±1.3 <sup>**</sup>	30.9±1.3 <sup>**</sup>

SDTG+ MMC	0 + 0.2	8.1±0.7	14.5±1.1	25.5±1.1
SDTG+ MMC	100 + 0.2	10.2±1.0	19.4±1.2'	29.8±1.2'
SDTG+ MMC	200 + 0.2	13.6±0.9**	22.7±1.1**	31.7±1.2**

Mice were inoculated intraperitoneally with tumor cells. SDTG was orally administered to the mice once a day on days +6 to +10 after the tumor transplantation. mitomycin C was intraperitoneally administered to the mice once two days on days +6, +8, +10 after transplantation.

<sup>a</sup> Each value represents the mean±SE of 12 mice. Enzyme activity; acid deoxyribonuclease in  $\mu\text{g}$  total P liberated/107 cells/15min,  $\beta$ -glucuronidase in  $\mu\text{g}$  p-nitrophenol liberated/107 cells/15min, acid phosphatase in  $\mu\text{g}$  inorganic P liberated/107 cells/15min.

<sup>b</sup> Control was orally administered water and intraperitoneally administered saline.

<sup>c</sup> Significantly different from the control value,  $p < 0.05$

<sup>\*</sup>, <sup>\*\*</sup> Significantly different from the mitomycin C value,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$

## 2. 十全大補湯加味方 抽出液이 NK細胞活性에 미치는 影響

마우스 脾臟細胞( $1 \times 10^6$  cells/ml)를 十全大補湯加味方 抽出液(1, 10, 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )으로 1시간 처리한 다음 세척하여 同量의 표적세포(Yac 1)와 혼합한 후 작동비장세포의 표적세포에 대한 NK세포 活性도를 測定한 結果는 Table 8.에서와 같다. 즉 十全大補湯加味方 抽出液 처리군은 對照群에 比하여 작동세포의 표적세포와의 結合能 뿐만 아니라 結合된 표적세포의 殺害能이 充進되어 NK細胞의 活性도가 增加되었다. 특히 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도의 十全大補湯加味方 抽出液 處理群에서 對照群의 NK細胞 活性도 보다 약 68% 增加되었다(Table 8).

Table 8. Effect of Sipjeondaebotang-gamibang(SDTG) extract on NK cell activity of mouse splenocytes against

## target cell (Yac-1)

SDTG-extract ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	% of conjugated lymphocytes	% of conjugated target cell lyzed	% of NK cells
None	2.3±0.2	48.5±4.7	1.12±0.09
1	2.9±0.2	53.5±4.3	1.74±0.12
10	3.1±0.3	59.8±4.7	1.88±0.11
100	3.2±0.4	60.4±3.9	1.76±0.10

The results are the average percent and standard error of the value from ten to six experiments below for 1:1 effector-target ratio. Effector cells treated for 1 hr at 37°C with above concentration of Sipjeondaebotanggamibang(SDTG) extract just before the addition of target cells. Percent of NK cells was calculated from % of conjugated lymphocytes  $\times$  % of conjugated target cell lyzed/100.

## IV. 考察

韓醫學에서는 癌의 形成, 生長 過程을 人體內的 邪氣와 正氣의 鬪爭消長の 過程으로 認識하여, 癌腫의 形成이 正氣虛한 然後에 邪氣가 留滯한 것(邪之所湊, 其氣必虛)으로 보아 癌治療에 扶正培本の 治法을 活用하여 왔다.<sup>27, 29)</sup> 이러한 治法에 연유하여 실제로 孫<sup>28)</sup>등은 氣血虧虛型의 腫瘍治療에 十全大補湯을 사용하였고, 中西醫 結合治療로는 化學療法의 副作用을 감소시키는 방향으로 응용되고 있다.<sup>19)</sup>

化學療法의 副作用에 대해 國內의 文獻을 조사한 결과, 局所症狀으로는 惡心, 嘔吐, 泄瀉 등을 위주인 消化器症狀과 백혈구·적혈구의 감소가 위주인 骨髓抑制症狀이 가장 빈번한 副作用으로 나타났고, 그 외에 肝, 腎, 心機能低下, 脫毛, 不妊 等の 順이었으며, 全身症狀으로는 無氣力과 疲勞感이 주로 발생하였다.<sup>25, 29, 42-45)</sup> 金<sup>46)</sup>의 보고에서도 來院患者의 化學療法 副作用의 임상증상별 분포가 食慾不振·全身無力·惡心·不安·嘔逆(嘔吐)·消化不良·便秘등의 순으로, 호소증상이 주로 消化器症狀

과 無氣力으로 나타나 이와 일치함을 알 수 있다.

이상의 化學療法劑의 副作用을 韓醫學的으로 辨證하면, (1)氣血損傷 (2)脾胃失調 (3)肝腎虧損등으로 大別되어, 그 治療는 (1)補氣補血 (2)健脾和胃 (3)滋補肝腎의 治法을 活用한다<sup>24)</sup>.

十全大補湯은 和劑局方에 처음 記載된 이래 주로 氣血虛, 虛勞에 활용하며, 藥性이 溫하므로<sup>2-7, 9-10, 12, 14-15)</sup> 化學療法 副作用 治法의 첫 번째 補氣補血의 원칙에 附屬하여, 張<sup>19)</sup>등은 化學療法 副作用에 의한 全身反應에 十全大補湯加味方을 應用하고 있으며, 井村伸正 등의 cisplatin으로 인한 부작용감소실험에서도 현저한 효과가 입증되었다<sup>25)</sup>.

局所症狀중 가장 문제시되는 백혈구 감소증도 乏力, 頭暈, 心悸, 外感發熱의 頻發 등을 보여, 韓醫學的으로 辨證하면, 氣血虛·虛損 등의 범주에 해당<sup>23)</sup>되므로 十全大補湯의 方義와 일치함을 알 수 있다.

加味藥物중 白花蛇舌草는 茜草科에 속한 1年生草本인 백운풀의 全草로 性味는 甘·淡·凉하고, 胃·大腸·小腸으로 귀경하며, 清熱解毒·清利濕熱·抗腫瘤 등의 作用이 있어서, 腸癰·急性蟲垂炎·急性腎炎·毒蛇咬傷·各種癌에 쓰이는데, 특히 消化器癌과 淋巴系癌에 效果가 있다<sup>21-22, 30, 36, 40-41)</sup>.

鷄內金은 雉科에 속한 닭의 砂囊속의 껍질로 性味는 甘·平·無毒하고 脾·胃로 귀경하며, 健胃消食·澀精止遺의 效能이 있어서 消化不良·小兒遺尿 및 成人小便頻數·體虛遺精·泌尿系結石 등에 사용된다. 鷄內金은 理氣藥인 陳皮와 더불어 胃機能을 活性化시키며, 嘔吐·泄瀉·惡心 등을 다스리므로, 化學療法劑의 副作用에 가장 빈발하는 消化器症狀를 治療할 수 있다<sup>20-22, 40-41)</sup>. 따라서 그 두 번째 治法인 健脾和胃의 의미를 가짐을 알 수 있다.

枸杞子는 茄科에 屬한 落葉灌木인 구기자나무의 成熟한 果實로 性味는 甘·平·無毒하며, 肝·腎經으로 귀경하고, 滋補肝腎, 益精明目하는 效能이 있으므로, 慢性肝疾患·目昏·陰虛

發熱·腰膝酸痛 등에 쓰이며, 免疫作用과 造血作用을 增強시킨다<sup>11, 20-22, 25, 40-41)</sup>.

女貞子는 木犀科에 屬하는 常綠灌木 혹은 小喬木인 제주광나무의 成熟한 果實로 性味는 甘·苦·凉하고, 肝·腎經으로 귀경하며, 滋補肝腎·滋陰·明目하는 效能이 있어서 眩暈耳鳴·腰膝酸軟·鬚髮早白·目暗不明 등에 쓰이며, 白血球數를 增加시키고, 免疫機能을 增加시킨다<sup>20-22, 25, 40-41)</sup>. 뿐만아니라 자체로 抗癌作用이 있다는 보고도 있으므로 枸杞子和 더불어 化學療法劑 副作用 治法의 세 번째인 滋補肝腎의 治法과 일치함을 알 수 있다. 中國 廣安門醫院의 化學療法과의 結合治療로 사용되는 健脾益腎沖劑(黨蔘, 枸杞子, 女貞子, 菟絲子, 白朮, 補骨脂等)에도 枸杞子和 女貞子가 들어 있음을 볼 수 있다.<sup>24)</sup>

鷄血藤은 豆科 密花豆의 藤莖으로 性味는 甘·苦·溫하고, 肝·腎經으로 귀경하며, 補血行血, 通絡시키는 效能이 있어 風濕痺症·月經不調·血虛萎黃 등에 쓰이며, 白血球와 赤血球數를 증가시키므로, 腫瘤의 放射線治療에 의한 白血球減少에도 應用된다. 行血하면서도 瀉하지 않으므로 주로 虛症에 쓸 수 있으며<sup>12, 20, 25, 30, 41)</sup> 慢性 消耗性疾患인 癌에도 역시 그 활용성이 높다.

이상 十全大補湯과 그 加味藥物의 效能을 살펴보면 十全大補湯加味方은 高齡者나 體力低下가 심한 경우, 또는 副作用으로 인하여 化學療法를 지속할 수 없는 患者 등에 활용될 수 있을 것으로 思料된다.

韓藥劑가 腫瘍에 미치는 效果에 대한 報告는 많으나, 十全大補湯加味方의 效果를 관찰한 실험중에서 抗癌 化學療法제인 mitomycin C의 병용투여와 관련된 보고는 없었다.

마우스에서 ascites form of Ehrlich carcinoma에 대한 十全大補湯加味方 추출물과 mitomycin C의 抗腫瘍효과에 대한 실험을 실시한 결과, 복수癌細胞腫瘍의 경우에 十全大補湯加味方 추출물만을 투여한 실험군에서는 별 다른 抗腫瘍효과를 나타내지 못하였지만,



200mg/kg을 투여하였을 때 30일 이상 생존한 마우스가 2마리 였다(Table 1). 抗癌化學療法劑인 mitomycin 0.1mg/kg을 투여한 결과 마우스의 평균생존기간을 24% 연장하는 효과를 나타냈으며, 30일 이상 생존한 마우스도 1마리 나타났다(Table 2).

ascites form of Ehrlich carcinoma에十全大補湯加味方 추출물과 mitomycin C를 병용투여하여 30일 동안 관찰한 결과,十全大補湯加味方 추출물에 의하여 mitomycin C의 抗腫瘍효과가 약간 증가하는 경향을 보였으며, 30일 이상 생존하는 마우스도 늘어나는 결과를 나타냈다. 특히十全大補湯加味方 추출물 200mg/kg와 mitomycin C 0.1mg/kg를 투여한 군에서는 마우스의 평균생존기간이 30%이상 증가하였으며, 30일이상 생존한 마우스도 7/12로 증가하는 결과를 보였다(Table 3, 4).十全大補湯加味方 추출물과 mitomycin C의 抗腫瘍효과를 마우스의 solid form of Ehrlich carcinoma에 실시하여 腫瘍細胞를 이식한 후 16일 후 腫瘍을 적출하여 腫瘍의 중량을 측정 한 결과, 대조군에서는  $2.54 \pm 0.18g$ 이었으며,十全大補湯加味方 추출물의 투여량을 증가할 수록 腫瘍의 크기가 감소하는 효과를 나타냈다. 특히 200mg/kg의十全大補湯加味方 추출물을 투여하였을 때 34%의 腫瘍크기감소율을 나타냈다(Table 5). mitomycin C의 단독투여시에도 0.2, 0.5mg/kg를 투여하였을 때 유의하게 腫瘍의 크기가 감소하는 결과를 보였다(Table 5).十全大補湯加味方 추출물과 mitomycin C의 병용투여시는 이들 각자를 단독투여하거나 특히 mitomycin C를 단독으로 투여하였을 때보다도 抗腫瘍효과가 뚜렷하게 나타나 腫瘍의 크기를 현저하게 감소시키는 결과를 보였다(Table 6).十全大補湯加味方 추출물과 mitomycin C의 투여로 인한 Ehrlich ascites carcinoma cell의 lysosomal enzymes에 대한 변화는  $10^7$  개의 細胞로부터 얻어진 결과로 표현하였다. 원심분리로부터 얻은 비침전층 분획에 나타난 acid deoxyribonuclease,

$\beta$ -glucuronidase, acid phosphatase의 총 활성도는 mitomycin C의 단독투여보다十全大補湯加味方 추출물을 투여한 뒤에 현저하게 증가하였으며, mitomycin C와十全大補湯加味方 추출물을 병용투여한 경우에는 증가하는 효과가 더욱 현저하게 나타났다(Table 7).

본 연구를 통하여十全大補湯加味方의 ethanol 추출물은 mitomycin C의 抗腫瘍효과를 증가시키는 효과를 보였다. 또한十全大補湯加味方추출물은 마우스에서 solid form of Ehrlich ascites carcinoma의 증가를 억제시키는 효과를 나타내었으나 ascites form의 腫瘍에 대해서는 억제효과가 관찰되지 않았다. 생존기간 실험에서는十全大補湯加味方 추출물과 mitomycin C의 병용투여는 ascites tumor에 대하여 mitomycin C를 단독으로 투여하였을 때와 비교하여 유의하게 억제작용을 증가시키는 결과를 보였다. 또한 solid tumor에 대해서는 오직 부가적인 효과만을 보였다. Shimanoto<sup>61)</sup> 등의 생존율실험에서 plasmin이 抗腫瘍효과를 보이지는 않았지만 plasmin과 mitomycin C를 병용투여하였을 때는 mitomycin C를 단독으로 투여하였을 때보다도 생존기간을 더욱 연장하는 효과를 보였다. 이러한 작용의 기전에 대하여 plasmin은 in vivo상태에서 腫瘍의 lysosomes을 불안정화시키고, plasmin의 병용투여로 lysosomal enzymes의 유리를 증가시키므로써 mitomycin C의 細胞독성효과를 향상시키는 것으로 결론지었다. 또한十全大補湯加味方 추출물이 urokinase에 의하여 plasminogen을 plasmin으로의 전환을 증가시킨다는 보고도 있다. 그러므로十全大補湯加味方 추출물이 腫瘍細胞의 lysosomal enzymes을 불안정화시킨다는 것을 예측할 수 있다.十全大補湯加味方 추출물은 예상했던대로 lysosomal enzymes을 활성을 증가시켰으며,十全大補湯加味方 추출물과 mitomycin C를 병용투여하였을 때 腫瘍細胞의 상층액부분에서 lysosomal enzymes활성이 mitomycin C를 단독투여하여 얻어진 것보

다 훨씬 강하게 나타났다. 결론적으로十全大補湯加味方 추출물과 mitomycin C을 병용 투여하였을 때 ascites tumor에 대한抗腫瘍효과가 나타나는 것은 적어도 부분적으로는十全大補湯加味方 추출물의 lysosomal labilizing action에 기인한다고 생각된다.十全大補湯加味方 추출물과 mitomycin C을 병용투여한 in vivo 실험에서十全大補湯加味方 추출물이 mitomycin C의腫瘍細胞내로의 침투를 증가시켜 mitomycin C의細胞독성효과를 강하게 하는 것으로 생각된다. 이러한 결과로부터十全大補湯加味方 추출물이 현저한抗腫瘍효과가 없다고 할지라도十全大補湯加味方 추출물이 mitomycin C의 효과를 항진시키는 것으로 생각된다. 따라서 앞으로 mitomycin C의 부작용에 대한十全大補湯加味方 추출물의 효과와十全大補湯加味方 추출물의 활성기전에 대한 연구가 계속되어야 할 것으로 생각된다.

細胞性 免疫反應中 重要な 役割을 하는 작동세포중 NK세포는 여러腫瘍에 대해自然殺害능을 보여 소위 T세포 非依存性 免疫監視機轉에 관하여는 바이러스 및細菌에 感染된 세포를 破壞하는 活性을 가지며,  $\text{IL 2}$  및 Interferon 등에 의하여 活性이 增加된다. NK 세포가 표적세포를 破壞하는 機轉에 관해서는 아직 확실히 알려져 있지 않으나, 첫째로 표적세포를 認識하는 時期, 둘째로 融解機轉을 活性化시키는 時期, 셋째로 NK lymphotoxin이 遊離되는 時期, 넷째로 표적세포의 死滅期로 나눌 수 있다. 本 實驗에서十全大補湯加味方 抽出液으로 前處理시 NK세포의 표적세포와의 結合能은 물론 結合된 표적세포의 融解能이 促進된 結果를 보이는 바(Table 8), 이와 같은 結果는十全大補湯加味方 抽出液이 NK세포의 표적세포 파괴 4단계 전체를 亢進시킨 結果로 認定된다.

이러한 결과로부터十全大補湯加味方 추출물이 현저한抗腫瘍효과가 없다고 할지라도十全大補湯加味方 추출물이 mitomycin C의 효과를 항진시키는 것으로 생각된다.

## V. 結論

十全大補湯加味方과 抗癌 化學療法제인 mitomycin C의 병용투여와 관련된 실험을 시행하여 아래와 같은 결론을 얻었다.

1. Ascites form of Ehrlich carcinoma에十全大補湯加味方추출액과 mitomycin을 병용투여하여 30일 동안 관찰한 결과十全大補湯加味方 추출물에 의하여 mitomycin C의抗腫瘍효과가 약간증가하는 경향을 보였으며, 30일 이상 생존하는 마우스도 늘어나는 결과를 나타냈다. 특히十全大補湯加味方 추출물 200mg/kg와 mitomycin C 0.1mg/kg를 투여한 군에서는 마우스의 평균생존기간이 30%이상 증가하였으며, 30일 이상 생존한 마우스도 7/12로 증가하는 결과를 보였다.

2. Solid form of Ehrlich ascites carcinoma에서十全大補湯加味方 추출물과 mitomycin C의 병용투여시는 이들 각자를 단독투여하거나 특히 mitomycin C를 단독으로 투여하였을 때보다도抗腫瘍효과가 뚜렷하게 나타나腫瘍의 크기를 현저하게 감소하는 결과를 보였다.

3.十全大補湯加味方 추출물과 mitomycin C의 투여로 인한 Ehrlich ascites carcinoma cell의 lysosomal enzymes(acid deoxyribonuclease,  $\beta$ -glucuronidase, acid phosphatase)의 총 활성도는 mitomycin C의 단독투여보다十全大補湯加味方 추출물을 투여한 뒤에 현저하게 증가하였으며, mitomycin C와十全大補湯加味方 추출물을 병용투여한 경우에는 증가하는 효과가 더욱 현저하게 나타났다.

4.十全大補湯加味方 抽出液으로 前處理시 NK세포의 표적세포와의 結合能은 물론 結合된 표적세포의 融解能이 促進된 結果를 보였다.

이러한 결과로부터十全大補湯加味方 추출물이 자체로는 현저한抗腫瘍효과가 없다고

할지라도 종양을 발생시킨 마우스의 생존율을 증가시키고, 항암화학요법제인 mitomycin C의 효과를 항진시키는 것으로 생각된다.

## 參考文獻

1. 馬元臺·張隱庵 : 黃帝內經素問靈樞合編, 台北, 台聯國風出版社, pp.435-436, 447, 1977.
2. 陳師文 : 太平惠民和劑局方, 台北, 旋風出版社, 卷五 p.9, 1975.
3. 許浚 : 東醫寶鑑, 서울, 南山堂, pp.446~447, 1979.
4. 陳實功 : 外科正宗, 台北, 人民衛生出版社, p.43, 1983.
5. 吳謙等 : 醫宗金鑑, 台北, 大中國圖書公司, 外科 卷四, p.61, 1977.
6. 黃度淵 : 對譯證脈方藥合編, 서울, 南山堂, p.157, 1978.
7. 李 梴 : 國譯編註醫學入門, 서울, 南山堂, p.418, 1981.
8. 張登本·武長春外 : 內經辭典, 北京, 人民衛生出版社, p.362, 1990.
9. 危亦林 : 世醫得效方, 서울, 醫聖堂, p.266.
10. 孫震元 : 瘍科會粹, 北京, 人民衛生出版社, p.241.
11. 李時珍 : 本草綱目, 北京, 人民衛生出版社, pp.2101~2102, 2111~2114, 1980.
12. 趙學敏 : 本草綱目拾遺, 서울, 翰林社, pp.260~261, 1976.
13. 成輔社編輯部 : 天真處方解說, 서울, 成輔社, p.63, 1987.
14. 尹吉榮 : 東醫臨床方劑學, 서울, 高文社, p.170, 1980.
15. 王宇外 : 古今名方, 河南, 河南科學技術出版社, p.120, 1983.
16. 白洪九 : 常見病症辨證診治概要, 云南, 云南人民衛生出版社, p.567, 1984.
17. 游士勳外 : 實用中醫方劑學, 台北, 樂群出版社, pp.395~396, 1972.
18. 廣東中醫學院 : 中醫方藥學, 廣東省, 廣東人民衛生出版社, pp.179, 463~464, 613~614, 635~636, 653, 1976.

19. 張宗岐 : 臨床腫瘤綜合治療大全, 北京, 奧林匹克出版社, pp.33~42, 1995.
20. 中華人民共和國衛生部 : 中華人民共和國藥典, 北京, 人民衛生出版社, pp.31, 199, 159~160, 1985.
21. 廣東中醫學院 : 中醫方藥學, 廣東省, 廣東人民衛生出版社, pp.179, 463~464, 613~614, 635~636, 653, 1976.
22. 王浴生 : 中藥藥理與用藥, 北京, 人民衛生出版社, pp.130~133, 344~349, 653, 741~743, 1983.
23. 陳貴廷外 : 實用中西醫結合診斷治療學, 서울, 一中社, p.597, 1992.
24. 中國中西醫結合學會腫瘤傳業委員會: 中醫中西醫結合腫瘤新進展研討會論文集, pp.12~13,
25. 孟琳升 : 中醫治癌大成, 北京, 北京科學技術出版社, p.149, 197, 232, 1995.
26. 湯劍猷 : 現代腫瘤學, 上海醫科大學出版社, 上海, pp.1~3, 1993.
27. 郁仁存 : 中醫腫瘤學, 北京, pp.120~129, 166~171, 1983.
28. 孫桂芝 : 常見腫瘤診治指南, 北京, 中國科學技術出版社, p.14, 15, 1991.
29. 李岩 : 腫瘤臨證略要, 北京人民衛生出版社, pp.58, 59, 6~15, 131~133, 1980.
30. 劉春安 外3人 : 抗癌中草藥大辭典 : 湖北科學技術出版社, 湖北, p.115~117, 367~368, 593~595, 1994.
31. 李祥華 : 中藥研究進展 : 中國醫藥科技出版社, 北京, 235, 1990.
32. 韓宗鉉 : 韓醫學의 實驗的 研究(處方偏), 서울, 一中社, pp.290~299, 1988.
33. 崔承勳 : 癌은 中醫學으로 治療될 수 있는가?(中國國家中醫藥管理局編:建國40年中醫藥科技成就) pp.7, 52~53, 57.
34. 陸昌洙外 : 漢藥의 藥理·成分·臨床應用, 서울, 癸丑文化社, pp.430~431, 616~618, 776, 899~900, 1982.
35. 洪性範 : 臨床抗癌中草藥, 서울, 成輔社, pp.100~103, 1990.
36. 洪元植 : 現代中共의 癌治療, 서울, 영문사, pp.301~302, 1980.
37. 서울대의과대학편 : 腫瘍學, 서울, 서울대학교출판부, pp.1, 194~195, 1986.
38. 곤도 마코토 : 癌 바르게 알고, 제대로 고친다, 서울, 東亞日報社, pp.52~53, 58~67, 112~113, 1995.
39. 崔承勳 : 東醫腫瘍學, 서울, 행림출판, pp.13~14, 19~20, 1993.
40. 辛民教 : 臨床本草學, 서울, 南山堂, pp.244~245, 334, 380, 425, 1986.
41. 李尙仁 外 2人 : 漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, p.133, 225, 271, 346, 379, 489, 1982.
42. 鞠永棕 : 高오스약리학, 서울, 汎友社, pp.107~109, 1986.
43. 서울대 의과대학 약리학교실 : 약리학, 서울, 高麗醫學, pp.667~703, 1994.
44. 金在完외 : 醫藥品の 副作用과 相互作用, 서울, 三英社, pp.421~426, 1977.
45. 文國鎮 : 藥害, 서울, 一潮閣, pp.114~115, 1992.
46. Korea oriental medical association : (Abstract) The 8th congress of oriental medicine, seoul, p.262, 1995.
47. 金在燮 : 十全大補湯 煎湯역기스가 생쥐의 細胞性 및 體液性 免疫反應에 미치는 影響, 圓光大 碩士 學位論文, 1984.
48. 黃忠淵 : 十全大補湯加 鹿茸이 마우스의 免疫反應에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1988.
49. 保健社會部 : 保健社會統計年譜, 서울, 保健社會部, p.277, 1993.
50. 柳泰佑 : 保健年鑑, 서울, 保健新聞社, pp.306~309, 1995.
51. 金正순 : 韓國人의 癌 發生現況과 疫學의 特性, 서울, 韓國疫學會誌 第10卷 第1號, 1988.
52. 李貞載 : 十全大補湯역기스 投與가 家兔血液 中 Hematocrit 및 Hemoglobin에 미치는

影響, 慶熙大學校 大學院, 1969.

53. 金剛山 : 伏梁丸이 白血病과 肝癌患者에서 抽出한 癌細胞에 미치는 抗癌效果, 圓光大學校大學院, 1989.
54. 白泰鉉 : 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, 慶熙大學校 大學院, 1993.
55. 魯勳政 : 消積保中丸의 抗腫瘍效果에 關한 研究, 圓光大學校 大學院, 1995.
56. 朴鐘郁 : 巴豆加大黃의 抗腫瘍效果와 自然 殺害細胞의 活性에 미치는 影響, 圓光大學校 大學院, 1995.
57. Stanley L.Robbins外 : Pathologic basis of disease the 3rd edition, USA, W.B. Saunders Company, p214, 1984.
58. 하대유 외 : 고려인삼이 3-Methylcholanthrene의 발암능에 미치는 영향, 대한의학 협회지, 27(6) : 541, 1984.
59. Van de Loosdrecht AA, Nennie E, Ossenkoppele GJ, Beelen RHT, Langenhuijsen MAC : Cell-mediated cytotoxicity against U937 cells by human monocytes and macrophages in a modified colorimetric MTT assay. J. Immunol. Methods 141 : 15, 1991.
60. LEE, K. D., Huemer, R. P.(1971) Japan J. Pharmacol. 21, 299.
61. Shimamoto, M., Niitani, H., Taniguchi, T., Inagaki, J., Kimura, K.(1969) Gann 60, 33.

ABSTRACT

**The effects of Sipjeondaebotanggambang on anti-tumor  
chemotherapeutic cytotoxicity and lysosomal enzymes of tumor cell**

**Hyung Ju Lee, Byung Hun Jeon\*, Jin Hee Won, Gu Moon, Seok Jae Moon**  
Department of Internal Medicine, \*Department of Pathology,  
College of Oriental Medicine, Wonkwang University

Mainly side effects of antitumor chemotherapy are fatigue, G-I trouble (such as vomiting, nausea, diarrhea) and reduction of medullary function etc. Differentiated from syndromes in oriental medicine, above symptoms are recognized to "Deficiency of both ki (vital energy) and blood".

And SDT (Sipjeondaebotang) has been widely used in "Deficiency of both ki (vital energy) and blood". Dr. Mun's SDTG (Sipjeondaebotanggambang) consists of SDT plus several herb medicines—these have antitumor effect and reduce chemotherapeutic side effect. This experiment was undertaken to study the effects of SDTG on chemotherapeutic side effect and cytotoxicity.

The results obtained in this study were as follows: Antitumor activities of the ethanol extract from SDTG (Sipjeondaebotanggambang) and MMC (Mitomycin) on ascitis form of calcinoma in mice is a little improved. Especially mean survival times of the group of SDTG (200mg/kg) and MMC (0.1mg/kg) is improved over 50%. When SDTG and MMC is administrated together, the weight of tumor is more decreased than MMC alone. The effect of the ethanol extract from SDTG and MMC on the lysosomal enzymes in Ehrlich ascites carcinoma cell are more significantly improved than MMC alone. SDTG extract increases both NK cell conjugation and cyto-lysis against target cell. According to the above results it is recognized that SDTG increases the chemotherapeutic cytotoxicity of MMC and the activity of NK cell.

Key words : Sipjeondaebotanggambang, cytotoxicity, mitomycin C, lysosomal enzymes