

## 癌의 免疫治療에 對한 考察

朴鍾鶴 · 孫彰奎 · 趙鍾寬\*

### Abstract

#### A literature study on oncological immune therapy

Park Jong-Hak, Son Chang-Gyu, Cho Chong-kwan  
Dept. of Oriental Internal Medicine,  
College of Oriental Medicine, Daejeon University, Daejeon, Korea

A literature study on oncological immune therapy was done, and the results were as follows.

1. Oncological immune therapy is classified as specific · non specific therapy or active · inactive therapy, and in tumor immune response, cellular immunity operates mainly, so activity of T lymphocytes and macrophages are closely related with growth, progress, metastasis and prospect of tumor. Recently, Immune therapies of gene which use cytokines and HLA-B7 are carrying out.
2. In oriental medicine, development of disease is closely related to up and down of healthy qi, so healthy qi operates as a immune factor and resistance factor.
3. On the base of theory "Increasing healthy qi reduces mass(養正則積自除)", strengthening body resistance is emphasized in cancer therapy. Also strengthening body resistance activates cellular immune response and promote killing tumor facility of T-cell.
4. In clinical view, using immune therapy after operation, radiation, and chemotherapy is more effective than immune therapy itself, so it is expected that east-west cooperation will be effective in cancer therapy.
5. The study of oncological immunity is progressed on emphasizing T-cell and it is related to oriental medical theory "strengthening healthy qi to eliminate pathogen(扶正祛邪)" and advanced study is expected in future.

---

\* 大田大學校 韓醫科大學 肝系內科學教室

## I. 緒 論

免疫이란 個體가 自己와 非自己를 識別하여 非自己를 抗原으로 認識한 後 特異하게 抗體를 生産하고 이에 對處하여 處理함으로써 個體의 恒常성을 維持하려는 人類의 進化 過程에서 獲得한 一種의 自衛能力으로서<sup>1-2)</sup> 그 機能은 抗體를 生成하여 血液과 體液內에 分泌하는 體液性 免疫과 感作된 淋巴球를 生産하여 이들 細胞 表面의 受容體와 抗原이 相互作用하게 하는 細胞性 免疫으로 區分된다<sup>1-3)</sup>.

腫瘍免疫 反應에서는 細胞性 免疫이 주된 役割을 하고, 體液性 免疫은 二次的 役割을 擔當하는 것으로 알려져 있어 T 淋巴球 및 macrophage 등의 細胞가 腫瘍免疫作用을 主로 하므로 이러한 細胞들의 活性은 癌의 發生과 進行 및 豫後와 密接한 關係가 있다고 報告되어 있다<sup>1,3-6)</sup>.

腫瘍의 免疫療法은 使用되는 製劑가 對象個體에 特異성을 지니는지 또는 아닌지에 따라 特異·非特異療法으로 區分되고, 使用되는 製劑가 個體의 免疫을 能動的으로 誘發하는 것인지 또는 受動的으로 傳達하는 것인지에 따라 能動·受動療法으로 區分되는데<sup>1-2,7-8)</sup>, 最近에는 cytokines과 HLA-B7를 利用한 遺傳子 移入을 통한 免疫治療法 등이 試圖되어지고 있다<sup>9)</sup>.

韓醫學에서는 疾病의 發生過程이 正氣의 盛衰與否와 밀접히 關聯된다고 認識하였는데 『刺法論』<sup>10)</sup>에 “正氣存內 邪不可干”, 『評熱病論』<sup>10)</sup>에 “邪之所湊 其氣必虛”라 하여 正氣란 外邪를 防禦하고 除去하는 作用이 있음을 示唆하였으며, 이는 西洋醫學에서의 免疫과 類似하다고 할 수 있다<sup>11)</sup>. 腫瘍의 治法에 있어서도 羅<sup>12)</sup>는 “養正則積自除”라 하고, 李<sup>13)</sup>는 “積之成者 正氣不足 以後邪氣踞之”라 하여 扶正培本을 強調하였으니, 이는 人體 陰陽氣血과 臟腑經絡生理機能을 調節하여 腫瘍患者의 抗病力 및 免疫機能을 向上시킨다고 認識하였다.

이에 對한 實驗의 研究로 朴<sup>14)</sup>, 趙<sup>15)</sup> 등은 免疫增強 效果에 대해, 鄭<sup>16)</sup>, 南<sup>17)</sup> 등은 癌轉移 抑制 및 T와 B 淋巴球의 增殖에 미치는 影響에 對해 報告한 바 있다.

이에 本人은 癌의 免疫治療에 對해 東西醫學의 으로 文獻을 中心으로 考察하여 若干의 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 本論 및 考察

### 1. 免疫의 定義 및 機能

免疫이란 個體가 自己와 非自己를 識別하여 非自己를 抗原으로 認識한 後 特異하게 抗體를 生産하고 이에 對處하여 處理함으로써 個體의 恒常성을 維持하려는 人類의 進化 過程에서 獲得한 一種의 自衛能力이다<sup>1,2)</sup>.

免疫機能이란 非自己 物質을 除去함으로써 그 個體 內部的 恒常성을 維持하는 現象으로 人類의 모든 疾病의 發生機轉과 關聯이 있는데<sup>1,2)</sup>, 免疫系에 關與하는 免疫細胞로서는 淋巴球의 細胞膜 表面에 存在하는 受容體에 따라 크게 T 및 B 淋巴球로 區分되며 T 淋巴球를 中心으로 한 細胞相互關係에 依한 細胞性 免疫 反應(cell mediated immune response)과 B 淋巴球로부터 形成된 免疫反應에 依한 體液性 免疫 反應(humoral immune response)으로 大別된다<sup>18)</sup>. 또한 細胞性 免疫 反應은 T 淋巴球 外에도 生體의 가장 重要한 免疫 擔當 細胞인 macrophage 活性에 依하여 決定된다<sup>19)</sup>. 특히 腫瘍免疫反應에서는 細胞性 免疫이 主된 役割을 하고 體液性 免疫은 2次的 役割을 하는데, 癌의 發生, 進行 및 豫後를 決定짓는 要素中 macrophage 活性이 매우 重要한 것으로 알려져 있다<sup>3-6)</sup>. 특히 癌患者의 約 40 % 程度가 急性 感染病 등의 感染症에 依하여 死亡한다고 하여 癌患者의 非特異的인 macrophage 등의 免疫能 調節에 依한 感染病의 防止는 癌患者의 治療 및 延命率 增加에 큰 目標가 되고 있다<sup>20)</sup>.

### 2. 韓醫學의 免疫觀

『素問·上古天眞論』<sup>10)</sup>에 “眞氣從之 精神內守 病安從來”라 하였고, 『刺法論』<sup>10)</sup>에 “正氣存內 邪不可干”, 『評熱病論』<sup>10)</sup>에 “邪之所湊 其氣必虛”라 하였으니 邪가 侵犯하는 곳에는 반드시 그 氣가 虛하

기 때문이란 뜻인데, 따라서 正氣가 外邪를 防禦하고 除去하는 作用이 있음을 示唆하였다. 疾病의 發生過程이 正氣의 盛衰與否와 밀접히 關聯된다는 內容들은 西洋醫學에서의 免疫과 類似하다고 할 수 있다<sup>11)</sup>. 『刺法論』<sup>10)</sup>에서는 “五疫之至 皆相染易 無問大小 病狀相似 正氣存內 邪不可干”이라 하여 五疫에 對하여도 感染되지 않는 것은 그 原因이 “正氣存內 邪不可干”이고, 이는 正氣가 內에 存在하고 있는 이상 邪가 있더라도 侵入하지 못한다는 뜻으로, 이에 對하여 匡<sup>2)</sup>은 단지 生體의 正氣가 充實하게 되면 外邪 內邪를 莫論하고 미리 防止할 수가 있고, 싸워서 이길 수 있다는 것이며, 人體가 疾病을 免할 수 있게 되지만, 여러 原因에 의하여 正氣虛衰하게 되면 한편으로는 外邪가 쉽게 虛한 틈을 타서 侵入하고, 한편으로는 內邪가 일어나 各種 疾病을 일으키게 되는 것이라 하므로, 疫邪에 대한 正氣의 抵抗性에 對하여 論하고 있다. 또 『玉機眞藏論』<sup>10)</sup>에는 “邪氣勝者 正氣衰也 故病甚”이라 하였으며, 『百病始生篇』<sup>21)</sup>에 “風雨寒熱 不得虛 邪不能獨傷人”, 『口問篇』<sup>21)</sup>에는 “故邪之所在 皆爲不足”, 『瘧論』<sup>10)</sup>에 “衛氣之所在 與邪氣相合而病作”, 『刺節眞邪篇』<sup>21)</sup>에 “虛邪入於身也深 ... 有所結 其歸之 ... 有所結 深中骨 深中骨 氣因於骨”이라 하여 疾病의 發生과 進行에 있어서 正氣 不足이 重要한 病因임을 強調하였다.

以上的 內容을 綜合해 보면 東洋醫學에 있어서는 發病의 成立過程중에서 그 관건은 致病所인 邪氣라기보다는 오히려 防禦因子인 正氣에 달려 있다는 것을 알 수 있으며, 이것은 免疫學에서 自然抵抗性을 重要視하는 것과 一致한다고 볼 수 있다. 아울러 疫을 免하는데 있어서의 正氣는 免疫物質로써 作用할 뿐만 아니라 生體防禦機構로써 外邪에 抵抗하고 있는 抵抗力으로 認識할 수 있다.

또한 癌의 原因과 그 治法에 關해, 積에 對해서 李<sup>13)</sup>는 “積之成者 正氣不足 以後邪氣踞之”라 하였고, 張<sup>22)</sup>은 “凡脾胃不足及 虛弱失調之因 多有積聚之病”이라 하여 積의 形成에 正氣虧虛를 癌發病의 가장 重要한 內的 要因으로 여겼으며, 特히 先天과 後天元氣의 根本인 腎과 脾의 正氣를 強調하였다. 그러므로 癌의 發生은 韓醫學의 大體의 病因

論과 같이 正邪의 抗爭이며, 邪氣에 對한 正氣의 抵抗能力의 低下, 免疫能力의 低下로 發生된다고 볼 수 있다.

여기서 正氣는 人體의 正常 生理活動 및 體內 抗病能力을 말하고 邪氣는 一切 疾病을 일으키는 素因의 總稱으로서 外界의 六淫之邪 및 體內 陰陽失調로 因한 病理 狀態와 痰飲, 瘀血, 食積 등과 같은 病理產物 등을 指稱한다<sup>23)</sup>.

이러한 疾病 發生에 있어서의 正氣와 邪氣의 概念은 西洋醫學의 免疫學 理論과 類似함을 알 수 있는데, 載<sup>24)</sup>는 故人들이 疾病은 正邪抗爭의 過程이고, 疾病의 發生 및 轉變을 決定하는 要因으로 正氣의 強弱을 重要視하였으며, 아울러 扶正祛邪라는 療法을 提示하여 後代에 지대한 影響을 미쳤다고 하였고, 聶<sup>25)</sup>은 正氣가 人體의 發病에 決定的 作用을 하는데 正氣는 先天的 支配를 받으며 後天的인 脾胃에 依해서 充滿된다고 하였으며, 史<sup>26-28)</sup>은 正氣 虛弱 程度를 免疫反應 低下 程度에 比較하고 非特異的 免疫을 先天之氣에, 特異的 免疫을 後天之氣에 該當한다 하였다. 趙<sup>11)</sup>는 韓醫學에서는 疾病 成立 過程 中에서 治病 素因인 邪氣보다는 오히려 防禦因子인 正氣의 重要性을 強調하였으며 免疫學的인 側面에서 正氣는 非特異的 防禦 反應 및 그에 關與하는 諸 防禦物質을 總稱한다고 하였다.

癌의 治法에 있어서 內經의 “治病必求本”의 學說에 根據하여 羅<sup>12)</sup>는 “養正則積自除”라 하여 扶正培本을 強調하였다. 또한 『素問·至眞要大論』<sup>10)</sup>에서는 “堅者削之”, “結者散之”, “留者攻之”라 하여 攻邪를 더하여 扶正培本과 攻補兼施를 治療의 原則으로 삼았다.

### 3. 腫瘍免疫

癌의 發生과 成長에 있어서 人體의 免疫能과의 關係는 相互 不可分의 關係라고 할 수 있는데, 免疫은 特異能(specificity)과 記憶能(memory)을 가지고 그 任務를 수행한다<sup>1-2,8,29)</sup>. 癌은 一般的으로 個體의 免疫監視(immune surveillance)를 어느 정도 벗어난 상태라고 할 수 있으나, 特히 virus에 의한 癌의 發生이나 또한 治療過程에서의 副作用

에 의한 免疫能의 低下는 癌의 進行이나 身體의 維持에 가장 重要한 要素로 認識되고 있다.<sup>1,8,29-30)</sup>

#### (1) 歷史的 背景<sup>1,7,9,31)</sup>

腫瘍治療에 免疫學的 知識의 應用 例를 歷史的으로 살펴보면 意外로 오래전부터 그 試圖이 持續되어 왔음을 알 수 있다. 약 100餘年前 William Coley는 腫瘍細胞와 adjuvant로서 박테리아 産物을 同時에 注射함으로 抗癌 免疫機能을 誘導시켰다. 그 이후 放射線 照射한 腫瘍細胞와 bacillus Calmette-Guerin(B.C.G.) 등의 adjuvant를 백신으로 使用한 免疫治療法 등이 꾸준히 試圖되어 왔고, 近來에도 膀胱癌 등에 B.C.G.를 이용한 非特異性 免疫治療法이 利用되고 있다. 非特異的 免疫治療法이 活潑해진 것은 1980年代에 들어 Interleukin-2를 비롯한 cytokine의 發見 및 그들의 大量生産이 可能하게 됨에 힘입어 美國 N.I.H.의 Rosenberg 그룹을 主軸으로 LAK(lymphokine activated killer) 治療가 試圖되면서부터이다. 하지만 動物試驗에서의 希望的인 結果와는 달리 人體 適用에서는 그 成果가 未洽하였고 免疫 特異性 및 淋巴球의 生理 力動的 機能 制限으로 많은 수의 LAK 細胞를 투여하더라도 腫瘍에 到達되는 숫자는 극히 미미하여 問題點이 提起되기도 하였다.

하지만 腎臟癌 및 皮膚黑色腫의 一部 例에서는 完治가 可能하여 좀 더 體系의인 免疫治療法의 可能性을 追求하게끔 하는 契機도 되었다. 最近에는 이를 發展시켜 腫瘍浸潤淋巴球(tumor infiltrating lymphocyte, TIL)에 IL-2 遺傳子 혹은 Tumor necrosis factor(TNF) 등을 移入하여 效果的인 LAK 治療를 臨床 適用에 試圖하고 있다. 한편, 腫瘍의 特異性을 認知할 수 있는 免疫治療法의 試圖는 대개 患者 自身の 腫瘍細胞를 放射線 照射한 후 백신화하여 皮下에 注射하는 方法이었다. 特히 Lindenmann과 Klein은 1967년에 腫瘍細胞內에 Influenza virus를 感染시켜 백신화함으로서 腫瘍의 減少를 誘導하였다. 이는 “foreign antigen”을 移入시켜 特異的 免疫機能을 增加시키고 免疫記憶 機轉도 活性化시킨 實驗으로 “Xenogenization”의 概念을 導入시킨 것이다.

#### (2) 分類<sup>1,7-8,9)</sup>

腫瘍免疫學은 腫瘍이 宿主의 反應을 刺戟하는 特異抗原을 갖고 있다는 前提下에 成立된다. 免疫治療法은 免疫體系를 刺戟하기 위하여 宿主에 抗原을 投與하는 것인데 이는 能動的 或은 受動的으로 그리고 그 各各은 特異的 或은 非特異的인 것으로 分類된다.

現在 檢討되고 있는 거의 모든 方法이 動物實驗 뿐만이 아니고 臨床的으로 試圖되고 있는데, 問題는 이와 같은 造作은 언제나 양날의 칼일 危險性을 內包하고 있다. 例를 들면 T細胞는 킬러 T細胞의 活性化로 기울면 癌細胞를 파괴하지만 suppressor T細胞의 活性化로 기울면 反對로 癌 增殖을 促進한다. 이와 같은 正反對의 作用이 있어 어떻게 해야 어느 쪽으로 굴러간다는 條件 賦與는 아직 確定되어 있지 않다. 이렇게 基礎的인 研究에서는 수많은 問題點이 남겨져 있음에도 불구하고 歐美에서는 癌免疫治療法 臨床應用이 널리 행해지고 있다. 藥劑의 選擇, 用法, 用量, 適用하는 癌의 種類, 다른 治療法과의 組合 등으로 그 프로토콜이 무수히 있으며 多數가 實際로 使用되고 있다. 어떤 組合에 의한 프로토콜이 가장 좋으냐는 아무도 모른다. 마침내 B.C.G를 중심으로 하는 非特異的 免疫治療法을 둘러싸고 해서 차츰 治療 成績이 整理되고 있는 實情이다.

特異的 免疫治療法은 入養免疫治療法(adaptive immunotherapy)이라고도 하는데 이는 감작된 細胞, 免疫血清 혹은 淋巴球의 抽出物 등을 投與하는 것이다. 人體癌에서는 共同抗原性의 存在가 疑問이며, 自幹癌을 抗原으로서 能動免疫을 行한 報告도 많으나 現在 再現性이 있는 確實한 效果는 얻지 못하고 있다. 癌細胞의 破壞와 直接 結付되는 것은 血清抗體 移入을 試圖하고 있으나 그 難點의 하나는 移入된 淋巴球가 宿主인 癌患者에게 拒否당한다는 것이다. 宿主 免疫能이 低下하여 移入된 淋巴球가 生成하는 경우에는 利殖對宿主反應(GVHR)이 일어나고 宿主를 障害하게 된다. 이를 될 수 있는 대로 막기 위해서는 組織適合球의 免疫情報物質이 抽出되면 移入을 생각할 수 있다.

例를 들면 immune RNA, transfer factor와 같은 것의 移入이 있는데 아직 實用 段階는 아니다.

非特異的 免疫療法은, 癌患者에게는 抗原認識能力, 細胞性 免疫低下 등 T細胞 機能의 缺乏이 있기 때문에 어떻게 T細胞 機能을 恢復시키고, 或은 低下를 막느냐가 問題가 된다. 뿐만 아니라 이와 같은 操作에 의해서 癌特異抗原에 對한 特異的인 免疫應答이 誘導되는 것을 期待하는 것이다. 現在 應用되고 있는 것으로는 갖가지 免疫強化劑(immunopotentiator), 例를 들면 細胞壁骨格, corynebacterium pavum, 표고버섯에서 추출된 lentinan, streptococcus 製劑인 OK432, 당자균에서 얻게 되는 PSK, 그밖의 갖가지 菌體成分이 있다. 能動免疫에 사용되는 同種 細胞도 共通抗原성이 없는 경우에는 非特異的 免疫復活作用이 問題가 된다. 非細胞性物質로서는 DNCA, polynucleotide, levamisole 등이 있다. 이러한 것은 어느 것이나 實驗的으로 檢討되고 또한 臨床的으로도 應用되고 있다.

B.C.G를 비롯하여 이른바 非特異的 腫瘍免疫療法의 癌細胞 抑制機轉은 一般的으로 다음과 같다. 例를 들면 B.C.G를 注射하면 B.C.G에 의해서 淋巴의 活性化가 일어나고 生體는 감작되며, 腫瘍細胞에 대하여서가 아니라 B.C.G에 對한 T細胞가 誘導된다. 이 T細胞는 B.C.G와 特異的으로 反應하여 갖가지 lymphokine을 産生하며, 더우기 Macrophage를 非特異的으로 活性化하게 된다. 이른바 angry-macrophage는 周圍의 無關係한 innocent bystander를 無差別로 破壞한다. 이때 癌細胞도 휩쓸려서 非特異的인 破壞를 當하게 된다. 癌細胞는 마크로파지에 들어가게 되어 그 processing을 받을 것이다. 또 B.C.G 感染은 interferon 産生을 招來하여 NK 細胞가 活性化되고 이것에 依한 癌細胞의 非特異的인 破壞가 일어날 수 있다. 이렇게 하고 있는 동안에 癌의 特異抗原에 特異的으로 反應하는 T細胞가 유도되어 癌細胞를 破壞하기에 이른다. 우리가 期待하는 것은 이와 같은 癌細胞의 特異的인 免疫學的 破壞이며 이 效果는 理論的으로 局所 뿐만 아니라 全身的 system에 미칠 것이다. 그렇지만 現在까지는

人體癌의 非特異的 免疫療法으로 確實히 癌 特異的인 免疫應答이 誘導되어 全身的인 效果가 있었다는 例는 極少數에 지나지 않는다. 따라서 現在 行해지고 있는 非特異的 免疫療法으로 患者의 延命效果가 있었던 例의 大部分은 局所的인 癌細胞의 非特異的 破壞와 全身的인 免疫狀態의 改善에 의한 抵抗性的의 增強에 起因하는 것으로 생각된다.

(3) 腫瘍特異抗原(Tumor specific antigen)<sup>1,7-8,9)</sup>

癌細胞도 하나의 體細胞이므로 組織適合抗原이나 臟器特異抗原 등 正常細胞가 지니는 抗原을 가지고 있다. 그러나 그 抗原의 어떤 것은 癌細胞에서는 缺如되거나, 量的으로 減少되기도 하고 增加되기도 한다. 癌細胞는 또한 對應하는 正常細胞에는 存在하지 않으나 다른 正常臟器의 細胞 안에는 存在하는 抗原을 가지고 있는 경우도 있다. 例를 들면 다른 臟器의 라이소자임을 表現하는 경우가 있다. 이것을 抗原擴大라고 한다. 成體의 正常細胞에는 存在하지 않지만 胎生期의 細胞에는 존재하는 抗原이 암細胞에 나타나는 일이 있다. 例를 들면 肝癌細胞에 出現하는  $\alpha$ -fetoprotein(AFP)이나 소화기 암에 나타나는 carcinoembryonic antigen (CEA)이 있다. 이와 같은 先祖 復歸는 癌細胞 一般에서 널리 認定되고 있다. 癌의 免疫에서 가장 중요한 것은 癌 細胞가 正常細胞가 아닌 癌細胞에만 있는 抗原을 獲得하고 있느냐 없느냐 하는 點이다. 이와 같은 抗原을 癌特異抗原(腫瘍特異抗原 tumor specific antigen, TSA)이라고 한다. 다시 말하면 그 發生 個體에 어떤 免疫反應을 일으키는 癌細胞 抗原을 癌特異抗原이라고 한다. 따라서 自家系에서 發見되는 癌細胞 抗原만을 癌特異抗原이라고 해야 한다. 그러나 一般的으로는 近郊系內的 癌-宿主係, 즉 同系(syngeneic)에서 癌細胞의 成分이 異物로 認識되고 그것에 대하여 同系宿主에 免疫應答이 일어날 때, 그 癌細胞 成分이 癌特異抗原으로 생각되고 있다. 特히 自家 또는 同系の 癌-宿主系에서 癌細胞 移植 拒否現狀이 일어날 경우 그 免疫反應을 規定하는 癌抗原을 癌 特異移植抗原이라고 부르고 있다. 한편 同系 또는 가끔 自家

系에 免疫反應을 일으키지만 다른 系의 alloantigen으로서도 발견되는 癌抗原, 이를테면 마우스의 TL抗原, 또는 앞에 敍述한 成體의 正常成分은 아니지만, 胎兒期의 正常細胞抗原으로서 存在하는 癌抗原 즉 癌胎兒性 抗原과 같은 것은 一般的으로 腫瘍關聯抗原(Tumor associated antigen)이라 하여 우선 區分하여 생각되고 있다.

(4) 免疫治療의 最近動向(contemporary status of immunotherapy)<sup>1,7-8,9,30-31)</sup>

腫瘍細胞를 免疫學의 方法으로 治療하려는 試圖는 크게 宿主의 抗癌免疫機能을 直接 增加시키는 方法과 外部로부터 抗癌免疫反應物質(immune effector)을 注入하는 受動的 方法으로 나눌 수 있다.

宿主의 抗癌 免疫反應을 增加시키는 方法으로, 먼저 免疫機能을 非特異的 刺戟(nonspecific stimulation of host immune system)으로 誘導시키는 方法이 있다. Adjuvants (例: bacille Calmette-Guerin/BCG)나 anti-CD3 抗體 등을 使用하여 T 淋巴球를 非特異的으로 活性化시키는 것을 例로 들 수 있다. 腫瘍細胞에서 抽出되는 heat shock proteins(gp96, hsp70)은 抗癌免疫反應의 natural adjuvant로서 關心의 對象이 되고 있다.

즉, 腫瘍細胞를 直接 注入하여 腫瘍抗原에 對한 特異防禦 免疫機能을 誘導시키는 方法은, 細胞 대신 腫瘍抗原 protein 또는 peptide(MHC class I restricted), 또 最近에는 腫瘍抗原의 遺傳子 注入(DNA vaccine)으로 試圖되어지고 있다 (vaccination).

Costimulatory factor 또는 cytokine을 注入하는 것도 宿主의 抗癌免疫反應을 直接 增加시킬 수 있는 方法이다. 즉, 腫瘍 細胞에 costimulatory factor(B7)의 遺傳子를 挿入하여 再注入함으로써 helper T 淋巴球의 機能을 增進시킬 수 있다. Cytokine인 granulocyte-macrophage colony stimulating factor(GM-CSF) 遺傳子를 細胞에 挿入(cytokine cancer vaccine)한 후 再注入할 경우, 抗原紹介細胞(dendritic cell)의 分化 促進을 誘導하여, T 淋巴球를 活性化 할 수 있는 것으로 알려져 왔다. 活性化된 T 淋巴球로부터의 interleukin-

2(IL-2), interleukin-4(IL-4), interleukin-12(IL-12), interferon-gamma(IFN- $\gamma$ ), tumor necrosis factor-alpha(TNF- $\alpha$ ) 分泌도 抗癌免疫作用에서 큰 役割을 擔當하고 있다.

外部로부터 抗癌免疫反應物質(immune effector)을 注入하는 受動的 方法으로는 adoptive cellular immunotherapy와 抗癌抗體(anti-tumor antibody)를 使用하는 方法이 있다. Adoptive cellular immunotherapy는 lymphokine activated killer cell(LAK), tumor infiltrating lymphocytes(TIL), dendritic cells(DC) 등을 體外(ex vivo)에서 操作하여 直接 體內에 再注入하여 immune effector로 作用하기를 期待하는 것이다. 反面 抗癌抗體(anti-tumor antibody)는 抗體 單獨의 抗癌效果가 不充分하므로, toxin 또는 放射性 同位元素와 結合한 形態로 注入하게 된다. 腫瘍特異的 抗癌抗體(tumor specific monoclonal antibody)와 같이 coupling되는 effector molecule로는 immunotoxin, chemotherapeutics, 放射性 同位元素 및 最近에 發表되고 있는 遺傳子(DNA) 등이 있다. 以外에 外部로부터 抗癌 immune effector로 anti-idiotypic antibody를 注入하여 B cell lymphoma를 治療한 例도 있으며, 最近에는 heteroconjugated antibody를 使用한 動物實驗이 進行 中이다.

現在 美國에서 腫瘍患者에 遺傳子 移入을 통한 免疫治療法을 試圖하고 있는 事例들을 살펴보면 주로 cytokine들과 HLA-B7을 이용한 試圖들이다. Cytokine 중에는 IL-2가 가장 많아 臨床試圖 45건 중 30건에 달하고 나머지는 GM-CSF, TNF, IL-4, INF- $\gamma$ , IL-7 그리고 IL-12 등의 移入을 利用하고 있다. HLA-B7 移入은 7건을 修行 中이다. 對象 腫瘍은 惡性黑色腫이 가장 많으며, 腎臟細胞癌, 大腸癌, 前立腺癌, 腦腫瘍 그리고 其他 進行性 癌腫 등 多樣하다. Cytokine 중 IL-2의 移入에 가장 많은 理由는 動物實驗 등에서 가장 일찍부터 利用되었고 效能面에서도 상당한 成果가 確認되었기 때문일 것으로 推定된다. IL-2의 持續的 分泌는 TGF- $\beta$  등에 依한 免疫低下狀態를 克服할 수 있고 Th2 類型에서 Th1 類型으로 免疫體系를 誘導할 수도 있다. 또한 IL-2에 의한 NK細胞의 活

性化는 腫瘍의 轉移 可能性을 줄여줄 수 있는 效果도 있다.

遺傳子 移入 對象 細胞로는 HLA-B7은 腫瘍細胞가 對象이지만 cytokine들은 腫瘍細胞, 纖維芽細胞, 腫瘍浸潤淋巴球 등 多様な 細胞들에 移入되고 있다. 向後 臨床에 試圖될 可能性이 많은 戰略들은 B7 分子의 腫瘍細胞內 移入, TGF-β1의 antisense를 移入하여 免疫機能低下 現象을 反轉시키는 方法, 그리고 再組合化한 바이러스 (Vaccinia 등)와 박테리아(Listeria 등)에 腫瘍特異 抗原 遺傳子를 移入하여 백신화하는 療法 등이 있다.

患者 自身の 腫瘍細胞를 백신화하는 方法은 每 施術마다 勞動集約的인 處置가 必要하고 治療의 程度管理를 維持하기도 쉽지 않은 短點이 있을 수 있다. 또한 最近의 分子生物學의 發展으로 腫瘍細胞에서 不必要한 細胞成分은 除外하고 免疫機能을 誘發시킬 수 있는 腫瘍特異 抗原의 epitope만을 包含하는 cDNA를 製作하여 遺傳子 再組合 技法으로 移入시켜 주면 特異性 免疫機能을 活性化시킬 수 있게 되어 遺傳子 移入을 통한 免疫治療 方法이 活發히 試圖되기 始作하였다.

遺傳子 媒介技法을 利用한 免疫治療法 中 現在 臨床試圖가 進行되고 있는 戰略들은 腫瘍細胞에 同種 主組織適合抗原(HLA-B7 등), 特定 cytokine (IL-2, IL-12등), 或은 免疫機能 補助分子(B7 등)의 遺傳子를 移入시키는 試圖가 主種을 이루고 있으며 多様な 變形方法도 應用되고 있다. 결국 이러한 試圖의 目的은 腫瘍特異 免疫機能의 活性化로 既存 腫塊의 消滅은 물론 向後 再發을 防止할 수 있는 腫瘍 백신 治療效果를 極大化시키는데 있다.

#### 4. 腫瘍免疫과 韓醫學

韓醫學에서는 “正氣存內, 邪不可干”, “邪之所湊, 其氣必虛”, “精氣虛則成癌”이라고 하여 扶正培本法과 藥物들은 인체 陰陽氣血과 臟腑經絡生理機能을 조절하여 腫瘍患者의 抗病力 및 免疫機能을 向上시킬 수 있으므로 祛邪抗癌法을 併用한다 하더라도 “祛邪不傷正”, “扶正而達邪”하여 患者로 하여금 빠른 回復을 할 수 있게 해준다고 認識하고 있다

11,23-23,26)

#### (1) 正虛와 腫瘍發病의 關係<sup>26-27, 32)</sup>

韓醫學에서는 人體가 有機, 完整 및 統一된 整體라 認識하고 人體가 內因의 影響 或 外因의 侵襲을 받아 臟腑, 經絡 등 生理活動에 異常이 생기면 氣血陰陽의 平衡關係가 파괴되어 各種 臨床症狀이 나타나서 人體가 疾病狀態에 도달한다고 인식하였다. 疾病의 原因으로 內因인 正氣虛弱, 臟腑失調, 氣血違和 및 七情內傷 등이 있으며 外因으로는 六淫之邪와 疫癘之氣가 있는데 그 中 正氣虛는 가장 重要하다. 人體正氣不足의 상황하에 人體가 外邪에 대한 調節 및 防禦能力을 잃게되면 疾病이 發生하게 된다. 腫瘍의 發病은 매우 複雜하여 不內外因, 外因의 두 方面 가지고는 說明할 수 없으며 正氣虛가 主導的인 作用을 하므로 “積之盛也 正氣不足以後邪氣踞之”. “正氣虛則成癌”의 說이 있게 된다. 現代醫學의 觀點에서 癌患者는 大多數가 先天免疫機能의 缺乏으로 外部致癌因子(物理的, 化學的, 生物的, 營養的)를 抑制하지 못해 突然變異細胞(癌前細胞 或 小量의 이미 形成된 癌細胞)가 나타났는데도 監視, 排斥 및 攻擊機能이 이루어지지 못하게 되니 韓醫學의 腫瘍發病의 觀點과 一致하게 된다.

#### (2) 扶正과 腫瘍의 防治<sup>26-27, 32)</sup>

腫瘍發病과 正氣虛와는 密接한 關係가 있으며 腫瘍이 形成된 이후에 病邪가 오랫동안 머물러 있으며 계속 氣血을 耗傷시키게되면 반드시 正氣가 虛해지게 된다. 祛邪(手術, 放射線, 化學療法, 韓藥等)는 腫瘍을 治療하는 重要한 方法으로 人體가 “邪去正自安”의 目的에 이르게 하나 祛邪는 또 人體의 免疫機能을 抑制하게도 되니 즉시 正氣를 掩護해주지 않으면 正衰邪更盛, 邪盛正益衰하게되어 腫瘍의 擴散과 發展을 조장하게되니, 治療過程 中 또는 治療 후의 鞏固段階에 있어서 반드시 扶正固本시켜 患者의 免疫力를 높여 腫瘍의 再發 및 擴散機會를 減少시켜야 한다. 北京中醫研究所는 일찍이 代表性的인 「醫方類聚」, 「丹溪心法」, 「醫學心悟」 등 10部の 醫學書籍을 統計分析한 결과 惡性

腫瘍을 치료할 수 있는 方劑 981首 중 補益劑가 配合된 것이 538首로 총점유율은 54.5%임을 보고 하였다.

最近 30年間の 研究에서 腫瘍患者의 免疫機能이 억제됨을 證明하였는데, 이러한 免疫抑制現狀이 말기환자 혹은 장기화학요법, 방사선치료를 거친 患者에게 더욱 顯著하게 나타났다. 동시에 近代의 補法原理의 研究는 補益藥이 免疫機能을 增強시키고 細胞免疫機能을 增加시키는 作用을 하는 것으로 밝혀졌다. 中國醫科院 腫瘍醫院 등 7개 病院에서 572例의 惡性腫瘍患者의 臨床觀察에서 扶正藥은 細胞免疫機能을 增加시켰으며 體液性 免疫의 促進에도 一定한 影響을 주었다. 免疫機能狀態와 腫瘍의 發病 및 豫後는 密接한 關係가 있으므로 扶正固本은 免疫機能을 높이니 이미 形成된 腫瘍의 防治에서 소홀히 해서는 안된다.

이른바 扶正이란 滋補強壯作用을 가지는 方藥으로 氣, 血, 精, 津 등 영양물질을 보충하여 虛弱證候를 제거하는 일종의 治療方法으로 腫瘍防治方面에서 일정한 효과를 보고 있는데 예를 들면 癌轉變率이 正常人보다 100배나 높은 食道上皮增殖症患者 중 六味地黃湯으로 치료한 후 癌轉變率이 현저하게 감소하였다. 肝癌 發生率이 정상인보다 100배 높은 AFP 양성환자가 雲芝糖漿으로 1년을 치료한 결과 肝癌 發生率은 1.1%로 未治療群의 27.3%보다 낮았다. 扶正韓藥의 補助應用은 腫瘍患者의 生存率을 높인다는 報道가 계속되고 있다.

清代의 徐靈胎는 “疾病病人 若正氣不傷 雖病甚不死 元氣或傷 雖病輕亦死”라 하여 正氣가 疾病의 轉歸 및 豫後에 對해 重要함을 說明하였다. 臨床上 腫瘍患者의 治療 중 一味로 治療過程을 完成하려면 患者의 收容能力을 超過하여 邪가 없어지지 않음에도 元氣까지 傷하게 되니, 免疫機能이 심하게 抑制된 경우인 中末期 腫瘍患者에게는 扶正治療를 確固하게 하고 症狀을 改善시키며 體質을 增強시켜, 腫瘍의 지속적 生長을 抑制하게끔 하는 것이 重視되어지고 進一步 討論되어져야할 문제이다.

扶正法을 應用하여 腫瘍을 治療하는데는 몇 가지 注意해야 할 問題가 있다.

(1) 辨證의 基本上 臟腑의 虛損과 具體의 情況에 전적으로 根據하여 益氣, 養血, 滋陰, 助陽 등의 方法을 採用해야지, 陰陽氣血을 補함을 마음대로 남용해서는 안된다. 末期患者의 病情은 매우 複雜하여 單一證型으로 나타나는 경우는 매우 적고 여러 臟腑가 損傷을 받아 氣血併虛, 陰陽俱傷하게 되니 臨床上 氣血兩虛와 氣陰兩虛가 많이 나타나 隨證論治에 따라 最大限 症狀을 輕減시키면서 患者의 抗病能力을 增加시켜야 한다.

(2) 宿主가 免疫反應으로 이미 生長한 腫瘍을 抑制하는 能力에는 限界가 있으므로 補法은 手術, 放射線治療, 化學療法, 韓藥 등 一般의인 “祛邪”法과 연합해 應用해야 “祛邪”法은 大量의 癌細胞를 없애 宿主와 腫瘍사이의 せ력을 비슷하게 하여 免疫法으로 殘餘癌細胞를 抑制 혹은 除去케 하면 扶正이 “祛邪”와 더불어 더욱 效果를 발휘하게 된다. 韓醫學의 “邪祛正自安” 理論을 廣義의으로 解釋하면 祛邪 自體도 扶正의 한 수단이 된다.

(3) 扶正固本에는 비교적 긴 시간이 지나야만 人體不平衡의 內部環境이 相對的으로 安定된 狀態인 平衡으로 가게되니 日本學者인 片風達治는 “癌細胞增殖의 不適應狀態”라 表現하였다. 이로 인해 비교적 긴 시간의 治療期間이 매우 重要하게 된다.

### (3) 腫瘍免疫藥物<sup>11,23-24,32)</sup>

현재까지 밝혀진 免疫能 相乘作用 藥物로는 약 150가지가 있는데 이들은 모두 抗癌活性和 生體免疫機能을 增強시키는 作用을 하는 것들로 아래와 같이 分類할 수 있다.

#### 1) 單核大食細胞機能增強藥物

黨參 黃芪 白朮 靈芝 人蔘 大蒜 白茯苓 五加皮 淫羊藿 補骨脂 香菇 巴戟 漢防己 龜板 鱉甲 山豆根 黃連 黃芩 金銀花 野菊花 大青葉 魚腥草 穿心蓮 白花蛇舌草 板藍根 黃柏 柴胡 大黃 青蒿 麥門冬 桔梗 木香 漏芦 蒲公英 紫堇 續斷 鹿角膠 黃精 金錢草 牛蒡根 馬兜鈴 木通 三七根 丹蔘 赤芍藥 蝮蛇 牛黃 麝香 蛇退



2) 細胞免疫 增強, 淋巴母細胞轉化 및 E-rosette 形成 促進 藥物

黃芪 黨參 人參 白朮 靈芝 薏苡仁 銀耳 白扁豆 何首烏 胎盤 黃精 鷄血藤 旱蓮草 生地黃 阿膠珠 川芎 赤芍藥 白芍藥 紅花 漏芦 王不留行 桑枝 丹 蔘 淫羊藿 枸杞子 鹿茸 桑椹子 杜沖葉 菟絲子 五 味子 桑寄生 龜板 熟地黃 玄蔘 白茅根 柴胡 瓜蒂 紫花地丁 水楊梅 牡丹皮 水牛角 白花蛇舌草

3) 體液免疫 影響 藥物

A. 體液性免疫 增強藥物

① 體液免疫活性化 作用藥物 : 益氣健脾와 補腎 助陽藥物, 肉桂 仙茅 菟絲子 黃精 鎖陽 黃芪 紫河 車 地黃 雲芝 人蔘

② 抗體存在時間 延長藥物 : 養陰藥物, 鱉甲 玄 蔘 天門冬 麥門冬 沙蔘

③ 抗原結合細胞(RFC)增殖 促進藥物 : 山茱肉 當歸

④ 血清抗體水準 增加藥物 : 丹蔘 露蜂房 女貞 子 玄蔘 生薑 人蔘 海寶 黃芪

⑤ 抗體生成 促進藥物 : 五味子 地黃 蛇類

B. 體液性免疫 抑制藥物

大蒜 漏芦 土貝母 花椒 青蒿素 當歸 龍膽草 砂 仁 大棗 益母草 大黃 赤芍藥 桃仁 地龍 葛根

C. Interferon 生産 誘發藥物

黃芪 人蔘 香菇 三七根 甘草 蝮蛇 青黛 靈芝 黨 參 白朮 山藥 茯苓多糖 猪苓多糖 黃芩 黃連 生地 金銀花 蒲公英 紫花地丁 五味子 瓜蒂 白芍藥 菟絲 子 旱蓮草 淫羊藿 巴戟 何首烏 玉竹 山藥 枸杞子

D. 補體影響 藥物

① 補體水準向上 藥物 : 人蔘 當歸 陳皮

② 補體水準對抗藥物 : 砂仁 丹蔘 肉桂

4) 擔癌宿主抗腫瘤免疫反應 回復 및 增強 藥物  
山豆根 白屈菜 冬凌草 鴉膽子 莖朮 黨參 茯苓多 糖 猪苓 人蔘 柴胡 復方生脈注射液

5) 免疫技官組織變化誘導 藥物

桑寄生 六味地黃湯(脾臟 胸腺肥大)

(4) 最近研究動向

扶正作用이 있는 藥物들은 實驗的으로 生體 免 疫力을 增強시키며 細胞免疫의 監視作用도 增強시 켜 癌의 發展을 抑制하며 그 治療에도 도움을 준 다. 그 作用機轉은 特히 細胞免疫機能을 增強시키 며 T細胞의 腫瘍殺害攻擊能을 促進하는 것으로 나타났다. 免疫에 關한 實驗的 研究로는 李<sup>33)</sup>와 閔<sup>34)</sup>이 補中益氣湯으로, 金<sup>35)</sup>이 四君子湯으로, 朴<sup>14)</sup>이 延年丸으로, 趙<sup>15)</sup>는 消積白朮散으로 免疫 增強 效 果를 報告하였으며, 抗癌 效果 및 이와 聯關된 免 疫 機能에 關해서는 金<sup>36)</sup>이 肥氣丸이 肝癌을 비롯 한 各種 癌細胞株의 成長抑制에 效果가 있음을, 鄭<sup>16)</sup>, 南<sup>17)</sup> 등은 消積白朮散의 抗癌 및 免疫 增強 에 대한 效果를 밝혔고, 또한 梁<sup>37)</sup>은 消積白朮散이 carrageenan에 의해 阻害된 細網內皮系의 機能을 回復시킨다고 報告하였으며, 孫<sup>38)</sup>은 silica에 의한 細網內皮系의 機能低下와 骨髓毒性을 誘發시키며 抗體生産能을 低下시키는 5-fluorouracil(5-FU) 投 與 後에 細網內皮系의 復活 및 體液性免疫 回復效 果를 觀察한 研究에 대해 報告한 바 있다.

(5) 韓方免疫治療의 展望<sup>39)</sup>

오랜 기간동안 臨床的 經驗을 거친 결과 많은 癌患者들은 일정치 않은 免疫機能의 低下를 보였 으며 免疫機能의 低下는 癌腫이 生장하여 쉽게 抑 制되지 못하게끔 한다. 科學技術이 進步함에 따라 癌患者들의 治療 중 人體免疫力을 높히려는 방법 들이 갈수록 重視되어지고 있으며, 患者의 細胞性 或 體液性 免疫水準을 높이고 手術, 放射線, 化學 療法을 적용하여 病變의 발전을 억제하는데 일정 한 治療效果를 보고 있는 實情이다.

다만 臨床的으로 觀察했을 때 癌患者에게 단순 히 免疫治療만을 써서 만족할만한 治療效果를 거 두기는 어려우므로 外科手術, 放射線, 化學療法을 시행한 以後에 免疫療法을 써서 미세한 臨床病巢 를 파괴하는 것이 가치 있는 補助療法이 될 것이 다. 免疫治療의 副作用은 비교적 적으므로, 扶正을 爲主로하여 갈수록 많은 癌患者들이 쉽게 접할 수 있게 되었다.

免疫療法과 其他療法이 結合되어 應用될 경우

大量的 轉移性 腫瘍도 治療할 수 있는 可能性이 있다. 免疫療法은 免疫力이 低下된 患者 中 比較적 적은 腫瘍에 特히 效果가 있으며, 進行된 경우에는 各種 化學藥物로 腫瘍을 縮小시킨 後 免疫療法을 받게 하는 臨床實驗이 進行中이다. 非特異性 免疫療法은 化學療法의 免疫系統에 對한 毒性을 減少시켜준다.

以上の 研究를 綜合하면 免疫 研究는 抗癌 作用과 더욱 관련된 T cell을 中心으로 研究가 進行되고 있음을 알 수 있는데 이는 扶正祛邪를 強調하는 韓醫學의 理論과 一脈相通하며 앞으로도 持續的 研究가 必要하리라고 思慮되는 바이다.

### III. 結 論

以上에서 癌의 免疫治療에 對해 文獻을 中心으로 考察한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 腫瘍免疫治療는 特異·非特異療法 또는 能動·受動療法으로 區分되어지는데 腫瘍免疫反應에서는 細胞性 免疫이 주된 役割을 하므로 T 淋巴球 및 macrophage 등의 細胞들의 活性은 癌의 發生과 進行 및 豫後와 密接한 關係가 있으며, 最近에는 cytokine들과 HLA-B7을 利用한 遺傳子 移入을 통한 免疫治療法 등이 試圖되어지고 있다.

2. 韓醫學에서는 疾病의 發生過程이 正氣의 盛衰與否와 密接히 關聯된다고 하여 正氣는 免疫物質으로써 作用할 뿐만 아니라 生體防禦機構으로써 外邪에 抵抗하고 있는 抵抗力으로 보았다.

3. 腫瘍의 治法에 있어서 “養正則積自除”에 根據하여 扶正培本을 強調하였는데, 이는 特히 細胞 免疫機能을 增強시키며 T細胞의 腫瘍殺害攻擊能을 促進하는 것으로 밝혀졌다.

4. 臨床의으로 癌患者에게 單純히 免疫治療만을 使用하기보다는 手術, 放射線, 化學療法을 施行한 以後에 免疫療法을 쓰는 것이 效率의이므로 이에 對한 韓洋方 併用治療의 效果가 期待되는 바이다.

5. 韓醫學에서 腫瘍免疫에 關한 研究들은 抗癌

作用과 더욱 關聯된 T cell을 中心으로 進行되고 있으며, 이는 扶正祛邪를 強調하는 韓醫學의 理論과 一致하며 앞으로도 持續的 研究가 必要하리라고 思慮된다.

### 參 考 文 獻

1. 菊地浩吉 의 : 最新免疫學, 서울, 集文堂, pp.28~33, 33~35, 204~205, 211~212, 316~337, 1989.
2. 匡調元 : 中醫病理研究, 上海, 上海科學出版社, p.31, 174~175, 1980.
3. Brunschwig, A., Southam, C.M. and Levin, A.G. : Host resistance to cancer. Ann. Surg., 162: 416, 1965.
4. 김구자 의 : 생리학, 서울, 고려의학, pp.60~62, 1986.
5. Burnet, F.M.: The concept of immunological surveillance. Proo. Expp. Tomer Res., 13:1, 1970.
6. Eiber, F.R. and Morton, D.L. : Impaired immunologic reactivity and recurrence of following cancer surgery. Cancer, 25: 362, 1970.
7. 서울대학교의과대학 : 腫瘍學, 서울대학교출판부, pp.225~234, 1995.
8. Roitt 의 : Immunology, London, Mosby, pp.121~137, 283~286, 1998.
9. 김철우 : 遺傳子 移入技法을 利用한 腫瘍免疫治療, 서울의대 병리학교실, <http://plaza.snu.ac.kr/~heo1013/95-7.htm>
10. 洪元植 編 : 精校黃帝內經素問, 서울, 東洋醫學研究院出版部, pp.37~38, 55, 57, 78, 82, 118~119, 122, 181, 213, 249, 256, 304, 305, 319, 326, 347~378, 1981.
11. 趙鍾寬 : 免疫에 關한 東洋醫學의 考察, 東洋醫學, 12(1):19~23, 1986.
12. 羅天益 : 衛生寶鑑, 서울, 金剛出版社, p.220, 1981.
13. 李中梓 : 醫宗必讀, 上海, 上海科學出版社,

p.6, 34, 215, 1987.

14. 朴載庠 : 延年丸이 老化에 따른 免疫機能低下에 미치는 影響, 大田大學校 大學院 碩士學位論文, 1992.

15. 趙昌涉 : 消積白朮散에 탄을 抽出分劃이 macrophage의 活性에 미치는 影響, 大田大學校 大學院 博士學位論文, 1995.

16. 鄭澈涼 : 消積白朮散이 癌轉移 抑制 및 T와 B 淋巴球의 增殖에 미치는 影響, 大田大學校 大學院 碩士學位論文, 1996.

17. 南相敏 : 消積白朮散 각 分劃의 抗癌效果에 關한 研究, 大田大學校 大學院, 博士學位論文, 1995.

18. Biozzi, G., Stiefel, C., Mouton, Bouthillier, Y. and Deceusefound, G.A. : kinetic study of antibody producing cells in the spleen of mice immunized intravenously with sheep erythrocytes. J. Immunol., 14: 15, 1968.

19. Hume, D.A., Loutit, J.F. and Gordon, S. : The mononuclearphagocyte system of the mouse defined by immunohistochemical localization of antigen F4/80; Macrophages of bone and associated connective tissue J. Cell Sci., 66: 189, 1984.

20. 有地 滋 : 現代醫學における漢方藥劑, 東京, 東洋醫學社, pp.84~98, 1986.

21. 洪元植 編 : 精校黃帝內經靈樞, 서울, 東洋醫學研究院出版部, pp.158~163, 286~291, 314~323, 1981.

22. 張介賓 : 景岳全書, 서울, 麗江出版社, p.479, 1985.

23. 劉正才 : 中醫免疫, 北京, 北京出版社, p.9, 1983.

24. 載新民 : 中醫免疫學, 啓業書局有限公司, 臺北, pp.1~51, 1985.

25. 聶惠民 외 : 正常 생쥐 및 Cyclophosphamide에 의해 免疫이 抑制된 생쥐에 對한 健脾金丹의 免疫機能 增強作用, 中西醫結合雜誌한글판, 4: 42, 1993.

26. 史松任 외 : 中醫學與免疫學研究, 中西醫結

合雜誌, 4(6):pp.381~384, 1984.

27. 孫燕 : 扶正中藥의 免疫調節作用, 中西醫結合雜誌, 4(6):pp.368~370, 1984.

28. 史知洪 : 淺談祖國醫學中正氣與現代免疫學的 關係, 新中醫 9期:1-2, 1988.

29. Abul K. Abbas 외 : Cellular and Molecular Immunology, Philadelphia, W. B. Sanders company, pp.250~277, 399~405, 1997.

30. 方葯中 : 實用中醫內科學, 上海, 上海科學技術出版社, pp.621~623, 630~631, 1984.

31. 이현아 : 腫瘍免疫治療, <http://bric.postech.ac.kr/webzine/content/review/immune/lha.htm>

32. 楊鎮 : 腫瘤免疫學, 湖北科學技術出版社, pp.186-190, 1998.

33. 李宰熙 : 생쥐 細網內皮系 機能低下에 미치는 補中益氣湯의 效果, 慶熙大學校 大學院 碩士學位論文, 1986.

34. 閔勇泰 : 補中益氣湯의 投與가 紫外線照射로 低下된 생쥐의 免疫機能 回復에 미치는 影響, 圓光大學校大學院 博士學位論文, 1990.

35. 金聖勳 : 四君子湯, 四物湯 및 八物湯이 prednisolone으로 誘發된 생쥐의 免疫反應低下에 미치는 影響, 慶熙大學校大學院 博士學位論文, 1987.

36. 金剛山 : 肥氣丸 및 消積正元散이 사람의 各種 癌細胞株의 成長沮碍에 미치는 效果, 圓光大學校 大學院 博士學位論文, 1992.

37. 梁緒賢 : 消積白朮散이 생쥐의 細網內皮系 遮斷 및 體液性 免疫抑制에 미치는 影響, 大田大學校 大學院 博士學位 論文, 1994.

38. 孫彰奎 : 抗癌扶正湯이 Silica 및 5-FU에 의해 誘發된 免疫抑制에 미치는 影響, 大田大學校 大學院 博士學位 論文, 1997.

39. 李佩文 : 癌症의 中西醫最新對策, 中國中醫藥出版社, pp.516-517, 1995.