

活血化瘀法の抗腫瘍 및 血行 轉移에 對한 考察

박미령 · 이연월 · 조정효 · 손창규 · 유화승 · 조종관

대전대학교 부속한방병원 동서암센터

The Effects of Blood-acting and Stasis-eliminating therapy on Anti-tumor and hematogenic metastasis

Mee-Ryong Park, Yeon-Weol Lee, Jung-Hyo Cho, Chang-Kyu Son, Hwa-Seung Yoo, Chong-Kwan Cho

Department of East-West Cancer Center, College of Oriental Medicine, Daejeon University

This study was analyzed the effects of blood-activating and stasis-eliminating herbs on anti-tumor and hematogenic metastasis.

The metastasis and recurrence of tumor was the basis of yudok(yudu) on remained tumor cell and stagnation of blood, thermotoxo, phlegm, asthenia of healthy energy, stagnation of vital energy.

Malignant tumor is caused by carcinogen and go through the progress of initiation, promotion, progression, it is closely related with Eohyul(yùxiě).

Symptoms of blood stasis disease are purplish tongue, mass, fixed stabbing pain, ecchymosis of nail, hypodermic petechia, dermal thesaurismosis, melena, ecchymoma, disturbance of circulation.

Effects on the therapy of activating blood circulation and congestion are anti-tumor, anti-coagulation, anti-hemolysis, anti-solution, anti-inflammation, anti-infection, control of blood circulation, control of connective tissue metabolism and control of immunity.

They can directly kill the cancer cells entering the blood circulation, inhibit the formation of tumor embody and reduce the blood hyperviscosity.

It is suggested that these herbs can be used to prevent and treat blood metastasis of cancer under the guidance of syndrome differentiation.

Key word : Blood-acting and Stasis-eliminating therapy

Anti-tumor

Metastasis

I. 緒 論

活血化瘀法이란活血祛瘀시키는方藥을 이용하여瘀血停滯로말미암아발생한癥瘕·蓄血·經閉·經痛또는跌打損傷으로인한瘀血內阻等症을治療하는方法으로서“堅者削之,客者除之……留者攻之”등에根據를두고있다¹⁾.

韓醫學古代文獻중癥發生과血瘀의聯關性에대한記錄을보면,《內經》²⁾에는“血氣稽留不得行故宿昔而成積矣”라하여,血瘀가오래되어“積”즉腫塊가內部에形成된다고하였고,《金匱要略》³⁾에서는“病人胸滿唇痿,舌青,口燥,但欲漱水不欲咽,無寒熱,脈微大來遲,腹不滿,其人言我滿,爲有瘀血;病者如熱狀,煩滿,口乾燥而渴,其脈反無熱,此爲陰伏,是瘀血也,當下之”라하였으며,《醫林改錯》⁴⁾에는“肚腹結塊,必有形之血也,血受寒則凝結成塊,血受熱則煎熬成塊,……血府,血之根本,瘀則殞命”이라하여癥形成過程에있어서의血瘀病理를主張하였다.

活血化瘀法은癥 등의難治病에瘀血病症이好發한다는점에서많은研究가이루어지고있고⁵⁻⁶⁾,癌患者가放射線治療나化學療法를받거나,韓藥中苦寒한藥物을長期間服用하게되면氣虛하게된다.臨床에서이러한治療를받은後,많은사람에게서舌에瘀點이增加하거나血瘀症狀이顯著하게나타나는것을볼수있는데,이것으로血瘀가癥發生과發展에密接한關係를가지고있음을알수있다.

活血化瘀劑의抗腫瘍效果에대한研究로郁⁷⁾은“活血化瘀法은血脈을通하게하고血液

循環을觸診하며血管을擴張시켜微循環을改善시킴으로써結締組織의增殖을抑制하여腫瘍의成長및轉移를抑制함과아울러腫瘍을縮小시키는作用을한다”는것을實驗적으로立證하였다.

이에著者는腫瘍및血行轉移治療를위한活血化瘀藥物의보다效果的인活用을위해最近癌의治療를위해많이活用되는活血化瘀藥物에對해考察한結果若干의知見을얻었기에報告하는바이다.

II. 本論 및 考察

1. 活血化瘀 處方の 惡性腫瘍血行轉移에 對한 研究 現況

腫瘍患者의血液流變學的變化的特徵은血液이高粘度狀態를나타내는것으로이는“濃粘凝聚”로變化되면서나타나는韓醫學에서의血瘀證候와密接한關係를가지므로,活血化瘀治療法을惡性腫瘍治療에應用하는것은韓醫學에서의辨證論治의治療原則과符合되며또한이는韓醫學에서의惡性腫瘍을豫防하고治療하는데중요한수단이되고있으며,腫瘍에대한活血化瘀藥物의治療效果는臨床과實驗을通해서證明되었다.다만惡性腫瘍의進行과轉移에대한活血化瘀藥物에대한研究에서結論이모두一致되는것은아니고,심지어는確然히相反되는경우도있다⁸⁾.

最近의여러臨床과實驗研究에서의報告를

통하여 活血化癥處方이 血液流變性和 凝固性を 改善하고 血液粘粗度を 낮추며 微細循環障礙를 改善함을 통하여 抗腫瘍轉移作用을 發揮할 수 있다.

李⁹⁾는 原發性肝癌에 대한 活血化癥藥物과 化學療法의 比較 治療에서 治療 1個月後에 活血化癥治療群의 患者에서 化學療法으로 治療한 患者群보다 더 良好한 治療效果를 보였을 뿐 아니라 全例에서 轉移가 發生하지 않았다.

北京市中醫研究所⁷⁾에서는 斑蝥醇浸液의 注射를 통한 腫瘍의 局部 發展과 轉移 抑制를 報告하였고, 汪等¹⁰⁾은 當歸와 川芎의 有效成分 중의 하나인 阿魏산 나트륨 TXA₂/PGI₂의 水準을 調節 함으로써 腫瘍細胞의 腫瘤의 形成을 억제함과 함께 항섬유소 용해 지혈제를 加함으로써 腫瘍轉移의 發生을 促進한다는 報告를 하였다. 胡等¹¹⁻¹³⁾은 實驗에서는 赤芍藥의 有效成分인 赤芍藥 801이 小鼠 高지혈 粘度를 改善시키고, 癌 組織 酸素 缺乏 狀態를 減少시키고, 有機體 防禦機能을 增強시키고, 抗腫瘍轉移 등의 作用이 있음이 밝혀졌다. 川芎의 有效性分 川芎 環질소는 B16-F10黑色素 腫瘍의 人工肺 轉移를 현저하게 抑制하고, 動物 高脂血症을 改善하고 NK細胞活性을 增強시키는 作用이 있음이 밝혀졌다¹⁴⁾. 黃等¹⁵⁾은 赤芍藥, 丹蔘과 少量의 化學療法을 併用했을때 顯著한 腫瘍의 肺 轉移를 顯著하게 減少시킴을 報告하였다.

活血化癥藥物이 抗腫瘍 血行 轉移 作用의 臨床과 實驗研究에서 비록 일정한 成績을 取得했다라도 研究結論은 모두 一致하는 것은 아니고, 또한 研究에서는 活血化癥藥物의 腫瘍 血行 轉移에 대한 效果에 있어서는 明確한 抑制 혹은 促進作用이 없는 것으로 認識되고 있는데, 谷等¹⁶⁾은 活血化癥 藥物을 放射線治療와 并行한 鼻咽頭癌 患者 近期 腫瘍轉移率과 單純

化學療法군 사이에는 明確한 差異가 없었다는 것을 報告하였다. 심지어는 Lewis암의 生長과 轉移에 대한 丹蔘 케톤 II-A 스펀산 나트륨의 효과는 모두 促進 作用이 나타나지는 않았다는 報告도 있었으며, 韓等¹⁷⁾은 活血化癥型 韓藥인 復春片과 放射線療法을 并行 投與를 통한 鼻咽癌 臨床實驗에서 腫瘍 血行 轉移率이 對照群의 2.67倍로 發顯하였다. 李等¹⁸⁾은 丹蔘 및 丹蔘, 赤芍藥, 當歸 紅花, 鷄血藤, 阿魏산 나트륨과 川芎嗪 등의 複方의 投與를 통한 小鼠 肝癌細胞가 肺 轉移에 미치는 影響을 觀察에서 大多數에서 轉移를 促進하는 作用을 報告하였고, 傅¹⁹⁾은 丹蔘의 rat Walker-256癌細胞의 血行擴散과 轉移에 明確한 促進作用이 있다는 것을 報告하였다.

2. 惡性 腫瘍 血行 轉移의 基本過程^{20,21)}

腫瘍轉移는 最少한 脫離, 轉移와 生長의 세 가지 主要部分을 包括하고, 以下 몇 개 복잡하고 질서있는 연속의 과정으로 波及된다.

종양의 성장에 영향을 미칠 수 있는 인자로서 호르몬 의존성, 혈액공급의 적당성, 숙주의 방어적인 면역반응 및 기타 잘 알려져 있지 않은 인자들을 들 수 있다. 소수의 암이 성장하는 양식으로 조직을 침범하지 않고 피부나 점막에서 외행성으로 성장하는 방식인 외행성 성장과 주위의 정상조직을 뚫고 나가며 거의 피막화되는 일이 없이 침윤성이며, 미관성 성장을 하는 침윤성 성장이 있다. 암의 가장 중요한 생물학적 특성의 하나는 원발 부위에서 다른 부위로 전이해서 성장할 수 있는 증력을 가진 것이다. 전이란 어느 종양이 그 원발부위에서 여러 경로를 따라 다른 원격부위에 이식된 경우를 말한다. 암의 경로로는 림프성 전이, 혈행성 전이,

과중성 전이, 이식성 전이 등의 네가지 경로중 어느 하나를 통해서 일어난다.

전이이 진행되고 이루어지는 데에는 복잡한 기전들이 수반되는 여러 과정들을 거쳐야 한다. 전이이 진행되는 과정은 종양조직의 진행성인 성장, 혈관형성, 맥관벽 침범 및 관통, 맥관벽에서의 이탈, 맥관강 내 전색 형성, 순환내 생존, 맥관강내 억류 및 유착, 맥관밖으로의 탈출, 숙주방어로 부터의 회피, 종양조직의 진행성 성장의 순서에 따라 이루어지는데, 여기에는 전이된 종양의 혈관형성 및 간질지지가 필요하다.

1) 암세포의 분리와 침윤

암세포가 주위조직을 침범하기에 앞서서 먼저 암조직 자체에서 떨어져 나가야 한다. 이 분리현상은 암의 성장속도가 빠르고 피사의 범위가 큰 암일수록 큰 것으로 알려져 있다. 암조직이 숙주조직의 기저막을 침투하고 주위 조직 환경으로 침범해 나가기 위해서는 암세포와 숙주의 기질성분과의 결합, 기질의 효소성 용해, 결손부를 통한 암 세포의 이동의 과정을 거치게 된다.

전이성 cascade의 각 단계를 거치는 과정에서 가장 먼저 일어나는 과정은 암세포가 세포외기질(extracellular matrix)을 뚫고 나가는 일인데, 이 첫 관문이 바로 기저막(basement membrane)의 파괴이고, 암세포는 기저막 주변 간질 조직내 기질을 뚫고 나가 다시 혈관 기저막을 지나서 순환계로 들어가게 된다. 이 기전은 전이소를 만들 장기나 조직의 기질에서도 반복하여 일어나게 된다^{22,25}.

(1) 정상 세포외 기질의 구성

세포외 기질은 크게 기저막과 간질성 결체조직으로 나뉘는데, 기저막은 상피세포와 혈관

내피 세포를 둘러싸며 주위 간질성 결체조직으로부터 분리시키는 농축된 막성 구조로 제4형 교원섬유와 laminin성분으로 되어있다. laminin은 큰 교차성 분자로 되어 있어서 다양한 기능을 담당하고 있으며, 특히 상피세포가 기저막에 유착되는데 결정적 역할을 담당한다.

간질성 결체 조직중에는 proteoglycan과 fibronectin과 같은 당단백이 교원섬유망에 흩어져 있으며, fibronectin은 간질조직의 중요한 유착 촉진 단백질이다. 암세포를 포함한 세포들은 Arg-Gly-Asp(RGD)배열을 가진 짧은 tripeptide를 인지하는 세포표면 수용체를 통하여 fibronectin에 붙게 된다^{26,27}.

(2) 암 세포와 세포외 기질간의 부착

암 침윤 부위에서 기질의 가수분해에 가장 흔히 수반되는 효소는 proteinase와 glycosidase이다. Proteinases는 암 침윤에 중요한 것으로 알려져 있으며, 세포외기질의 중요성분을 분해한다. Glycosidase는 polysaccharide, glycoprotein, glycolipid, nucleotide 등 다양한 substrate내 탄수화물의 가수분해를 촉진시킨다²⁸. Liotta 등²⁹에 의하면 암세포의 침윤은 아래의 3단계를 거치게 되어있다. 첫째, 암세포가 laminin이나 fibronectin과 같은 기질성분에 부착한다. 둘째, 기질성분을 국소적으로 변성시키는 단백질 분해 효소를 분비한다. 셋째, 변성된 세포외간질 부위를 통하여 암세포가 이동한다²⁵.

(3) 세포외기질의 분해

암세포들이 기저막 성분이나 간질성 세포외기질에 부착한 후에는 이동하기 위한 통로를 만들어야 한다. 암세포가 기질내로 침범하는 것은 단순한 기계적 압력에 기인한 것만이 아니고 세포외기질 성분의 효소성 분해에 기인한다고 믿어지고 있다^{25,30}.

기저막은 여러 가지 다른 성분으로 구성되어 있고, 따라서 이들의 분해기전도 서로 다르나 크게 두 가지 기전에 의해서 분해된다. 즉, 특수 기저막 분해 collagenase와 proteinase에 의한 기전이다. 제4형 교원섬유는 제4형 collagenase로 알려진 metalloproteinase에 의해 절단된다³¹⁾. 그 외에도 glycosidase나 비특이성 proteinases (elastase, cathepsin, plasmin)등 암세포가 분비하는 효소들이 기저막 분해에 관여하는 것으로 알려져 있다. 따라서 암세포들이 내는 각종 단백분해 효소에 의하여 세포외 기질이 변성을 일으켜 암 세포가 침윤을 일으키는 통로를 만들어주고 있는 것이다. 또한 교원섬유나 proteoglycan 분해산물들은 성장촉진성, 혈관형성자극성, 화학추항성 등을 가지고 있으며, 후자는 느슨해진 세포외기질내로 암세포를 이동시키도록 촉진시키고 있다^{23,25,26)}.

2) 암세포의 이동

효소성 기질파괴의 결과 암 침윤을 유도하는 환경을 만들고, 침범 통로를 만드는데 기여하고, 또 기질파괴를 촉진시키는 기질 분해산물을 만들고, 기질 영역으로부터 생활성 매개 물질을 배출시키게 된다. 교원 섬유망의 국소 파괴로 인하여 이 자리에 염증성 및 비염증성 혈관 투과성 장애가 생겨서 상당한 삼투압 변화가 초래되면서 암침범을 유도하는 환경이 조성된다^{22,23,25,26,32)}.

3) 혈관성 파종과 암세포의 정착

암세포가 일단 혈관계로 유입되면 숙주의 자연면역 또는 적응성 면역방어 기전에 의하여 쉽게 파괴된다. 이때 자연 살해 세포(NK cells)의 기능이 중요한 것으로 믿어지고 있다. 순환계 내에서 암세포들은 덩어리를 만드는 경향이 있다. 즉 암세포간의 동종응집과 혈소판-암세

포 간의 이종응집이 나타나며, 그 중에서도 이종응집은 암세포의 생존과 이식능을 촉진시켜 주고 있다^{23,25,26,33)}.

혈행성 전이는 육종의 전형적 전이경로이지만 암종에서도 볼 수 있다. 정맥은 벽이 얇아서 비교적 쉽게 암세포가 관통하며, 정맥혈을 따라 암이 전파된다. 그러나, 암세포들이 폐모세혈관, 또는 폐 동정맥 문합(arteriovenous shunt)을 통과하거나, 폐에 전이된 암 조직 그 자체가 추가하여 암색전(tumor emboli)을 일으킬 때에 확산이 일어날 수 있다. 이런 동맥성 확산에 있어서도 여러 인자들이 전이 분포 양상에 관여한다. 정맥성 확산의 경우, 혈류내 암세포들은 암부위를 관류하는 정맥 혈류를 따라 이동한다. 따라서 이런 혈행성 확산에서는 간이나 폐가 가장 빈번한 이차성 침범 부위가 된다. 모든 문맥부(portal area), 혈류는 간으로 흘러가고, 모든 대정맥성 혈류는 폐로 흘러가기 때문이다. 척추에 연하여 발생한 암은 척추주위 혈관총(paravertebral plexus)을 통해 전이를 하게 된다. 따라서 부신에서 생긴 신경아세포종(neuroblastoma)이 두개골로 전이할 때, 횡장암이 골반내로 전이할 때 갑상선암이나 전립선암이 척추로 전이할 때 이 통로가 사용된다²⁶⁾.

순환중인 암세포가 모세혈관을 떠나 전이할 조직에 到達하면 두 번째 浸潤을 하여야 하는데 이때는 암세포-세포외 기질 상호작용을 반복한다^{23,25,26,33)}.

혈관형성(angiogenesis)이란 vasculogenesis에 의하여 형성된 맥관아 세포(angioblast) 또는 미성숙 혈관에서 새로운 혈관이 고형 장기내로 자라나는 과정으로 암의 성장 및 전이에 중요하다. 암의 크기가 1-2mm인 경우는 확산에 의하여 필요한 산소 및 영양분을 공급받고 노폐물을 배출하나, 그 이상 성장하기 위해서는 필수적으로 혈관형성이 있어야 한다. 많은 혈관

형성 인자중 혈관내피세포생장인자(vascular endothelial growth factor; VEGF)는 혈관의 내피 세포에만 특이하게 작용하고, 정상 및 암세포에서 분비되는 특성으로 인하여 최근 혈관 형성의 연구에 많이 이용되고 있다^{25,26}.

혈관생성은 암조직이 신속한 증식과 전이확산의 중요한 조건중의 하나이다. 한편으로는 암 조직내에 대량의 미세혈관이 다양한 암세포 혈관에 침입하는데, 유리하게 해주고, 다른 면으로는 신생 혈관 발육이 불완전하여 기저막이 불완전하게 되므로, 암세포는 쉽게 누설되어 혈관중에 이른다. 침윤성 유방암, 비소세포성 폐암 및 식도인상 세포암등은 암조직 덩어리 내부의 미세혈관수와 국부 혹은 원거리 전이의 발현에 상관이 있고, 화학요법후 다시 발생하는 위협과 직접적인 상관이 있다. 혈관내피세포생장인자(VEGF), 또는 혈관통과인자(VDF)는 암 혈관 생성의 작용에 대한 작은 것에 이르기까지 포괄하는데 (1) 특이하게 혈관내피 세포 증식을 촉진한다 (2) 혈관 투과성을 높여서 혈장 단백을 일으켜서 혈관내 누출로부터 혈관의 구역에 이르게 한다. (3) 내피 세포생산PAs를 자극함으로써 삼출을 촉진하여 혈관의 구역의 혈장 단백질이 섬유 단백 응고 덩어리를 형성하여 혈관 생성이 지지물을 만든다. 혈관내피세포생장인(VEGF) 면역조는 염색양성과 암 조직내 미세혈관밀도와의 관계를 만든다²².

3. 活血化痰藥物은 抗腫瘍轉移作用的인 부분을 擔當한다.

腫瘍의 生長, 侵襲과 轉移, 相互滲透에는 密接한 相互 聯關性이 있다. 腫瘍의 生長은 그 侵襲과 轉移의 前提와 基礎가 되고, 腫瘍의 侵襲과 轉移의 그 자체는 또한 腫瘍의 生長을 包含

하고 있으며, 活血化痰 藥物은 腫瘍의 生長을 豫防하고 治療하는데 有效한 部分이 있으므로 腫瘍의 侵襲과 轉移에 대해서 또한 적극적인 豫防과 治療의 作用이 있을 수 있다. 腫瘍分子 生物學的인 研究는 腫瘍의 形成과 轉移는 癌 유전자와 癌을 抑制하는 유전자, 腫瘍 轉移 유전자와 腫瘍 轉移 抑制 유전자가 모두 작용한 결과라는 것을 밝혀냈다. 癌의 形成에서 癌 轉移에 이르기까지 一連의 連續的인 科程이 있는데, 어떤 學者는 理論狀 腫瘍 形成 단계에서 누적된 유전자 변화는 부분적인 것과 腫瘍 轉移 段階의 유전자 변화가 서로 重疊된 것이라고 推測했는데³⁴, 어떤 암 유전자는 동시에 종양 전이 유전자가 될 가능성이 있고, 또한 암 억제 유전자가 종양전이 억제 유전자가 될 가능성도 있다는 것이다. 현재 이미 ras와 myc 유전자 죽과 돌연변이형 p53 유전자의 異常表現과 腫瘍의 轉移에는 일정한 相關性이 있다³⁵. 동시에 또한 실험연구에서 많은 암유전자로 전이에 적당한 숙주세포역시 전이 표현형의 발생하기 쉽다³⁶. 그러므로 위에 언급한 理論으로 부터 腫瘍에 대한 治療 效果가 있는 藥物은 腫瘍 轉移에 대하여 또한 抑制 作用이 있을 수 있다. 腫瘍 轉移에 대해서 活血化痰 藥物이 적극적인 觀點에서 中醫 辨證 論治의 原則에 符合될 뿐만 아니라 또한 現代 腫瘍 分子 生物學 研究의 結論에 일정한 일치성이 있는 것을 알 수 있다.

腫塊 形成 및 停滯는 腫瘍血行轉移의 關鍵이 된다. 原發 腫瘍으로부터 分離되어 血液中의 腫瘍細胞에 들어가면 血小板等의 血液成分에 이르러 形成된 纖維 蛋白質이 發生해야 하고, 이어서 腫塊를 形成하여 腫瘍細胞는 生存할 수 있게 된다. 血液 正常 流動의 有機的인 力量은 血液內의 腫瘍細胞를 殺害할 수 있다. 活血化痰 藥物은 患者의 血液停滯狀態를 改善함을 통해서 腫塊의 形成을 抑制할 수 있고, 腫瘍細胞로

하여금 血液循環中에 生存하지 못하게 함으로써 惡性 腫瘍의 血行轉移를 豫防 治療하는 目的에 到達할 수 있게 한다.

惡性腫瘍 發生, 血行轉移時 腫瘍血管生成은 必須的이고, 血管의 生成이 없으면 腫瘍細胞의 極少數만이 脫落하여 循環중에 이른다³⁷⁾. 동시에, 腫瘍血管은 新生毛細血管을 生成하여 基底膜을 分解하여 漏孔을 形成하게 하고, 該當毛細血管은 또한 未成熟하여 쉽게 腫瘍細胞는 쉽게 浸透한다. 이외에 生長中의 毛細血管頂端內皮細胞는 膠原酵素와 纖維素 融解酵素 原 活性化物質을 分泌하여 發癌細胞가 侵入된 走化性を 促發할 수 있다. 이런 分解酵素는 또한 癌細胞가 點着된 곳으로부터 脫落하여 腫瘍新生血管으로 進入하는 것을 돕는다³⁸⁾. 최근 연구에서 血中 혹은 尿中에 헤파린이나 헤파린 fragment가 천연적으로 존재하는 경우는 血管生成 스테로이드를 억제할 수 있다는 것이 밝혀지고 있는데, 헤파린은 抗血管生成 스테로이드의 活性을 大의으로 增強시키고, 이것은 生長中인 毛細血管의 退化를 誘發하는 機轉중의 하나일 가능성이 있다. 현재 臨床上 헤파린을 사용하는 것은 이미 시작되었고, 합성된 헤파린 대체물 혹은 저분자량 헤파린을 이용한 抗腫瘍轉移治療는 이미 進行중이다³⁹⁾. 活血化瘀藥物과 헤파린의 作用이 서로 비슷하므로 아마도 血液中의 天然的으로 存在하는 스테로이드가 血管生成의 活性을 增強시키고, 腫瘍血管生成을 통한 惡性腫瘍의 血行轉移를 治療하고 豫防하는 目的으로 使用할 수 있는 可能性이 있다.

以外에, 活血化瘀藥物은 血液의 高粘滯狀態를 改善 시킴을 통하여 腫瘍腫塊 形成을 防止하고, 血液內 癌細胞에 들어가서 直接 혹은 間接的인 抑制와 殺害作用을 하게 된다. 먼저, 血液이 高粘滯狀態일 경우 癌腫塊를 形成하고,

腫瘍腫塊안의 腫瘍細胞에 둘러싸이게 하여 血液의 攻擊을 피하게 할 뿐 아니라 腫瘍細胞가 宿主안의 免疫原性を 낮추게 되고, 宿主免疫界의 監視를 피하여 宿主免疫系統으로의 正常作用을 不可能하게 한다.

다음 純粹한 血液流變學的要因은 機制防禦의 不足을 組成한다. 該當局部 혹은 全身의 血液粘滯要因이 增加할 때 血流減少, 灌注일 下降, 血液携帶 防禦物(抗癌藥物 혹은 기타 抗腫瘍成分)의 減少등을 통하여 機制防禦 能力을 低下시켰다. 腫瘍細胞의 生長速度가 빨라지고 그 血液運行이 모두 상대적으로 不足하였다. 腫瘍細胞가 있는 곳은 산소 缺乏狀態이고, 放射線에 對하여 敏感하지 않았다⁴⁰⁾. 孫等⁴¹⁾은 漢防己가 微細循環을 改善할 수 있고, 放射線治療에 대한 增敏作用이 있음을 보고 하였고, 應⁴²⁾, 陳⁴³⁾은 莪朮, 三棱, 川芎, 紅花, 地鱉, 水蛭, 穿山甲, 天仙丸等的 活血化瘀 藥物이 腫瘍細胞에 대해 直接 抑制와 殺害作用이 있음을 보고 하였다.

몇 가지 實驗 研究 結果⁷⁾ 여러 種類의 活血化瘀藥物은 자체 抗癌作用이 있음이 밝혀졌다. 예를 들어 莪朮拔揮油는 생쥐 S-180, Erlich腹水癌, 白血病615에 대해 직접 破壞作用이 있고, 莪朮中 莪朮醇 및 결정2 등은 肉腫 37, 子宮頸部癌 U14, Erlich腹水癌에 대해서 癌細胞 壞死作用이 있다. 莪朮油를 子宮頸部에 局部注射하면 유체가 점점 壞死, 脫落, 縮小 혹은 潰瘍을 形成하며, 그 후에는 上皮가 修復되고 癒合된다. 단, 周圍의 正常組織에 대해서는 破壞作用이 없다. 攻堅蝕瘡, 破血散結시키는 作用이 있는 斑猫의 有效成分은 斑猫素인데, 생쥐 腹水型 肝癌 및 實體網組織細胞의 肉腫에 대하여 역시 抑制作用을 가지고 있다. 北京市 中醫研究所는 일찍이 斑猫의 斑猫醇浸液이 移植性動物癌 局部에 대하여 顯著的 抗癌作用이 있으며

癌의 局部發展 및 轉移를 防止할 수 있다고 報告하고 있다. 이 외에 活血化瘀 藥物 중 實驗的으로 抗癌作用이 있는 것으로 밝혀진 藥物로는 全蝎, 土鱉蟲, 水蛭, 虻蟲, 川芎, 紅花, 丹蔘, 三稜, 莪朮, 川棟子, 烏藥, 當歸尾, 大黃, 降香, 五靈脂, 鷄血藤, 柘樹, 喜樹, 紫樹, 斑猫, 紅娘子 등이 있다⁷⁾.

血液의 粘度 높은 狀態에서는 癌症의 重要한 病理가 나타나므로, 活血化瘀法이 腫瘤의 治療에 常用되어지는데, 芎龍(川芎, 地龍等)湯을 使用하여 治療한 440例 癌症 患者에 대한 觀察에서 血液高粘狀態의 改善에 좋은 效果가 있었다는 報告가 있다. 이러한 活血化瘀의 藥物은 自身이 直接 抗癌作用이 있을 뿐 아니라 또한 惡性腫瘤 宿主의 血液 凝固 纖維溶解系統을 돕고, 化學療法의 療抗腫瘤活性을 敏感하게 하는 作用을 하며, 活血化瘀方藥은 腫瘤의 放射治療時에 補助 治療法에 放射性 纖維化를 輕減시키고 放射治療의 效果를 增加시킨다⁴⁾.

IL-6와 TNF, IL-1은 一種의 重要한 細胞 因子로써, 平時에는 血液中の IL-6은 血管內皮細胞로부터 分泌되는 주된 것으로, IL-6는 사람의 B 細胞 終末 未分化因子(BSF-2)이다. 또한 細胞毒으로 T 細胞 分化의 補助因子(KHF)이며, 造血細胞의 集落刺戟因子(CSF)와 肝細胞刺戟因子(HSF)이다. 腫瘍, 免疫紊亂등은 急性期의 生理反應을 이끌어내고, EC는 IL-1刺戟後 大量的 IL-6를 放出하도록 刺戟하고, 肝細胞가 大略의 急性期 蛋白을 放出하도록 刺戟하여 局部에서 發生된 腫瘍을 全身性 疾患이 되게 한다⁴⁵⁾.

活血藥物인 莪朮을 腫瘍이 移植된 動物에 대하여 免疫實驗을 한 結果 動物의 胸線은 萎縮되지 않았으며, 脾臟은 顯著히 增大되었고, 淋巴樣 組織도 顯著히 增大되었다. 이것은 莪朮이 免疫反應을 通하여 癌細胞에 대하여 作用했음을 說明하는 것이고, camptotecine으로 癌患

者를 治療할 경우보다 遲延型 皮膚過敏反應이 增強되는데, 이것은 宿主 免疫 機能이 增強되는 것을 說明하는 것이다. 癌에 있어서 重要한 細胞 免疫機能 方面에 있어서 活血化瘀 藥物은 서로 다른 作用을 한다. 川芎, 當歸, 紅花, 丹蔘, 王不留行 등은 T 細胞轉化 機能을 일정 정도 促進시킨다⁴⁶⁾.

4. 活血化瘀藥物的 抗 腫瘍 血行轉移에 대한 몇 가지 見解

活血化瘀藥物을 惡性腫瘍治療에 運用함에 있어서 이미 符合되는 辨證論治의 原則은 腫瘍 侵襲과 轉移의 豫防 및 治療에 도움이 되고 있으나, 현재 惡性 腫瘍의 血行轉移에 대한 活血化瘀 藥物에 관련된 臨床과 實驗研究에 있어서는 結論이 서로 一致하지 않으며 심지어는 確然히 相反되는 경우도 있다. 이러한 原因으로 是 생각해 볼 수 있는데, 韓方辨證에서 腫瘍에 대한 辨證型의 다양성을 들 수 있는데, 瘀血과 痰飲, 痰瘀와 熱毒,, 邪實과 正虛등이 있다. 그러므로 비록 血瘀證候라 해도 腫瘍의 生長, 侵襲과 轉移에 따라서 각기 다른 發展段階가 보편적으로 존재한다. 다만 그것은 腫瘍의 發展 科程 中에 位置한 곳에 따라서 變化될 수 있으므로 다른 時期에 腫瘍에 대한 活血化瘀 藥物을 活用하는 것은 최종 발현 또한 동일하지 않을 수 있다. 그러므로, 腫瘍患者에 대한 다른 段階의 血液 流變學的 變化 規律을 깊이 研究할 때 血瘀症候의 變化의 特徵이 辨證論治의 原則에 根據하여야 活血化瘀 藥物을 正確히 選擇할 수 있고, 滿足할 만한 治療效果를 얻을 수 있다는 것이 일치된 研究結果이다.

活血化瘀 藥物은 "活血"의 作用 외에도 또한 기타 많은 作用을 가지고 있다. 어떤 活血化瘀 藥物은 同時에 "止血"의 作用을 가지고 있고,

어떤 類의 藥物은 腫瘍患者에게 “活血”作用이 면서 또한 “止血”작용을 하는데 이에서 발전된 研究成果를 기대할 수 있다. 活血化瘀 藥物의 “活血”作用은 養血活血, 活血化瘀, 攻瘀散血과 破血逐瘀 등의 作用도 가지게 된다. 그것들은 患者에 대한 血液流變學, 血瘀症候의 改善程度에 있어서 다른 것이 있다. 이외에, 活血化瘀 藥物은 그 자체는 다양한 성분을 가진 “複合物”인데, 活血化瘀의 “有效成分”을 가진 것 외에 또한 많은 기타 특정한 效能인 “無效成分”을 含有하고 있다. 그리고 이러한 “無效成分”은 腫瘍의 成長, 侵襲, 轉移 등의 與否에 影響을 미칠 수 있는데, 또한 하나의 주의할만한 문제로써의 가치가 있다. 그러므로 惡性腫瘍에 대한 活血化瘀 藥物에 대한 研究를 進行함에 있어서 동시에 活血化瘀 藥物의 藥理에 關한 研究도 強化해야 한다.

腫瘍轉移 機轉의 異常은 複雜한데, 이는 腫瘍細胞의 生物學的 特徵 및 局部 微細 循環 등의 要因과 密接한 相關關係를 가진다. 어떤 腫瘍은 쉽게 轉移되고, 어떤 경우는 그렇지 않다; 어떤 組織은 쉽게 轉移되고, 어떤 組織은 매우 적게 轉移된다. 그러므로 惡性腫瘍에 대한 活血化瘀藥物의 轉移作用에 대한 研究를 할 때는 통일된 표준이 필요한데, 腫瘍 疾患을 正確히 選擇하고, 腫瘍發展의 다른 段階의 證候變化의 特徵을 分析하여 腫瘍轉移에 대한 研究 目標을 分析해야 한다.

Ⅲ. 結 論

腫瘍의 轉移에 있어서의 血管 生成과 瘀血과의 關係에 關한 韓醫學의 概念 整理 및 歷代 文獻과 中國의 最近 腫瘍 治療 報告를 檢討한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 韓醫學에서의 活血化瘀 藥物은 抗腫瘍 및 血行轉移를 抑制함으로써 惡性腫瘍을 豫防하고 治療하는데 重要한 手段이 되고 있으며, 腫瘍에 對한 活血化瘀 藥物의 治療效果는 臨床과 實驗을 通해서 證明되었으나, 惡性腫瘍의 進行과 轉移에 대한 活血化瘀 藥物에 대한 研究에서 結論이 모두 一致되는 것은 아니고, 심지어는 確然히 相反되는 경우도 있다
2. 惡性腫瘍 血行轉移의 基本過程에 있어서는 瘀血形成過程과 聯關되어 있다.
3. 活血化瘀 藥物은 腫瘍의 生長을 豫防하고 治療하는데 有效한 部分이 있으므로 腫瘍의 侵襲과 轉移에 대해서 또한 積極적인 豫防과 治療의 作用이 있을 수 있다.
4. 活血化瘀藥物을 惡性腫瘍治療에 運用함에 있어서 이미 符合되는 辨證論治의 原則은 腫瘍侵襲과 轉移의 豫防 및 治療에 도움이 되고 있으나, 辨證類型의 多樣性 및 活血化瘀藥物의 여러 效能, 用量에 따른 效能變化 등으로 인해 현재 惡性腫瘍의 血行轉移에 대한 活血化瘀 藥物에 關련된 臨床과 實驗 研究에 있어서는 結論이 서로 一致하지 않으며 심지어는 確然히 相反되는 경우도 있다.

總括하면 辨證論治의 原則에 立脚하여 韓洋 方적이 治療方針을 選擇하고 研究標準을 統一하면 正確한 認識과 腫瘍血行轉移에 대한 活血化瘀藥物의 具體的인 作用과 機轉에 대해 提示할 수 있게 되면 活血化瘀藥物의 抗腫瘍 血行轉移의 效果를 發揮할 수 있으리라 思料된다.

參考文獻

1. 金完熙 외 : 臟腑辨證論治, 서울, 成輔社, pp.371-375, 1985.
2. 洪元植 編 : 黃帝內經, 서울, 高文社, pp.103-104,249-268,358-359, 1974.
3. 李克光 主編 : 金匱要略, 北京, 人民衛生出版社, pp.467-468, 1989.
4. 王清任 : 醫林改錯, 서울, 一中社, p.66, 1992.
5. 儲水鑫 : 惡性腫瘤中醫調理四法, 上海中醫學雜誌, 第 7期, pp. 33-34, 1992.
6. 邢雪梅 : 抗癌中藥의 生物治療效能研究近況, 한글판 中醫雜誌, No.3, 85-90, 1994.
7. 郁仁存 : 中醫腫瘤學, 北京, 科學出版社, 1-25, 23-28, 65-74, 144, 178, 187, 189, 1991.
8. 薛雨芳 外 : 活血化瘀中藥抗腫瘍血行轉移的思路探討, 廣州中醫藥大學學報, 206-209, 14(3), 1997
9. 李佐清: 活血化瘀治療 原發性 肝癌 65例 血液流變學觀察 見 : 中國中西醫結合 活血化瘀研究學會編, 血瘀與活血化瘀 研究, 北京: 學苑出版社, 260, 1990.
10. 汪鍾, 高友學, 黃如松 : 阿魏酸鈉是一種血栓素A₂合成酶抑制劑, 中國藥理學報, 9(5): 430-433, 1988.
11. 胡素坤, 李曉琳, 王少君, 等, 赤芍801抗腫瘤作用的實驗研究, 中國醫藥學報, 5(3): 22-26, 1990.
12. 于俊閣, 腫瘤細胞和血小板相互作用與腫瘤轉移, 國外醫學·腫瘤學分冊, 增刊, 1993.
13. 于俊閣, 赤芍801對W256 瘤人工血行轉移的影向. 中國癌症研究(英文版), 5:226, 1993.
14. 劉錦蓉, 葉松柏, 川芎嗪抗腫瘤轉移作用及其機理. 中國藥理學與毒理學雜誌, 7(2): 149-152, 1993.
15. 黃孔威, 傅乃武, 赤芍對實驗腫瘤 生長和轉移的影響及藥理 作用的研究, 中華腫瘤雜誌, 5(1): 24-27, 1983.
16. 谷銑之. 鼻咽癌放射治療併用中藥療效初步總結, 全國第一次活血化瘀學術會議論文匯編, p.80, 1982.
17. 韓俊廣, 陳延條, 滿運艷, 等, 復春片合併放射治療鼻咽癌臨床研究, 中國中西醫結合雜誌, 1995, 15(12) : 710-712, 1995.
18. 李學湯, 王永泉, 傅乃武, 機種活血化瘀藥物對小鼠肝癌細胞形成肺轉移影響的初步實驗觀察, 中醫雜誌, 1980, 21(8): 75-77, 1980.
19. 傅乃武, 丹蔘對實驗腫瘤生長和轉移的影響及其作用原理的初步探討, 中華腫瘤雜誌, 3(3): 165, 1981.
20. 서울대학교출판부 : 증양학, 서울, 서울대학교 출판부, pp.1-82, 1998.
21. 박성규 외 : 기초병리학, 서울, 정문각, pp.131-152, 1990.
22. 李春海 外 主編 : 腫瘤生物學研究進展, 北京, 軍事醫學科學出版社, pp.26-38, 1997,
23. 김용일 : 증양 전이의 분자 생물학적 기전, Medical Postgraduates, 3(18) : 151-159, 1990.
24. 湯鈞猷 主編 : 現代腫瘤學, 上海, 上海醫科大學出版社, pp.98-107 1993.
25. 韓銳主編 : 抗癌藥物研究與實驗技術, 北京, 北京醫科大學, 中國協和醫科大學 合出版社, pp. 163-171, 1997.
26. 대한병리학회편저 : 병리학. 서울, 고문사, pp. 213-266, 1995.
27. Piez, K. A. : Molecular and aggregate structures of the collagens. In : Piez, K. A., Reddi, A. H. (eds) : Extracellular Matrix Biochemistry. Elsevier, 1, 1984.

28. Fidler, I. J., Gersten, D. M., Hart, I. R. : The biology of cancer invasion and metastasis. *Adv. Cancer Res.*, 28 : 149, 1987.
29. Liotta, L. A., Thorgeirsson, U. P., Garbisa, S. : Role of collagenases in tumor cell invasion. *Cancer Metastasis Rev.*, 1 : 277, 1982.
30. Pauli, B. V., Knudson, W. : Tumor invasion : a consequence of destructive and compositional matrix adhesion. *Hum. Pathol.*, 19 : 628, 1988.
31. Tryggvason, K.etal. : Proteolytic degradation of extracellular matrix in tumor invasion. *Biochim. Biophys. Acta.*, 907 : 191, 1987.
32. Wooley, D. E. : Mammalian collagenase. In : Piez, K. A., Reddi, K. A. (eds) : *Extracellular Matrix*. Biochemistry, Elsevier, 119, 1984.
33. Kaminski, M., Auerbach, R. : Tumor cells are protected NK cell-mediated lysis by adhesion to endothelial cells. *Int. J. Cancer*, 41 : 847, 1988.
34. 王吾如, 關於癌轉移分子病理學的研究, *中華腫瘤病理學雜誌*, 23(4) 197-199, 1994.
35. Fontonini G, Bigini D, Vignati S, et al. *Anticancer Res*, 13 : 737-742, 1993.
36. 楊和平, 陸應麟, 毛寶齡, 等. 腫瘤轉移科程中相關基因的研究進展, *國外醫學·分子生物學分冊*, 16(3): 125-128, 1994.
37. Weidner N et al . *N Engl J Med*, 324: 1-8, 1991.
38. Nagy J Aet al . *Biochim Biophys Acta*, 948: 305-326, 1989.
39. Folkman J et al , *Science*, 243: pp. 1490-1493, 1989.
40. 郁仁存, 活血化癥與腫瘤治療, *北京中醫雜誌*,(1): 21-25, 1992.
41. 孫華麗, 余桂清, 中醫中藥配合放療治療癌證概況, *中醫雜誌*, 32(1): 144-146, 1991.
42. 應榮多, 活血化癥抗腫瘤的研究探討, *中醫雜誌*, 1988, 29(5):60-61
43. 陳婷梅, 祝彼得, 抗白血病中藥及天然藥物的研究現況, *中國中西醫結合雜誌*, 1995, 15(5) :317-320.
44. 中國中西醫結合研究會 中國中醫研究院 編 : 惡性腫瘤中西醫結合研究的成就, *中西醫結合雜誌*, Vol.8(2): 57, 1988.
45. Saiki, P. K., Faloona, F., Mullis, K. B., Horn, G. T., Erlich, H. A. Aruhein, N. : Enzymatic amplication of β -globin genomic sequence and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* 230 : 1350, 1985.
46. 實用腫瘤學編輯委員會 : 實用腫瘤學, 第一冊, 人民衛生出版社, 1978.