

감마선 조사 마우스의 만성장해와 보중익기탕 투여 효과

김세라, 조성기¹, 김성호*

전남대학교 수의과대학, ¹한국원자력연구소

(게재승인: 2003년 7월 23일)

Late Biological Effect of Gamma Radiation and the Effect of Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang on Radiation-Induced Late Biological Effect in Mice

Se-ra Kim, Sung-kee Jo¹ and Sung-ho Kim*

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

¹Korea Atomic Energy Research Institute

(Accepted: July 23, 2003)

Abstract: We performed this study to determine the late biological effect of gamma radiation and effect of Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang (BZYQT), a prescription of traditional Oriental medicine, on radiation-induced late biological effect (survival, hematological change, carcinogenesis) of mice irradiated with 3 Gy of gamma-radiation. There were little difference in body weights between normal and irradiated mice. Survival rate were decreased in irradiated mice and the survival rate and mean survival time of the groups treated with BZYQT were far better than the irradiation control group. A significant elevation of total leukocyte or lymphocyte counts was seen at week 4 and 12 of the group treated with BZYQT. Stimulated recovery by the extract from BZYQT was also observed in thrombocyte. Main gross findings of irradiated mice were appeared as enlargement of spleen, thymus and liver, tumorous nodules of lung and cyst or mass of ovary. Microscopically, there were various findings including hematopoietic and lymphoid tumor, lung cancer, ovarian cancer and cancer of other lesions. BZYQT reduced the incidence of tumor development. Further studies are needed to characterize better the protective nature of ingredients and active compounds.

Key words: radiation, Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang (BZYQT), carcinogenesis, hematological change, ICR mouse

서 론

방사선에 의한 만성장해는 피폭된 개체에서만 발생하고 다음세대에 전해지지 않는 생체적 장해와 다음 세대에 전해지는 유전적 장해로 구분된다 [9]. 만성 장해 중 생체적 장해로는 암 발생 [4, 11, 25, 26], 비특이적

수명단축 [34], 체내 호르몬 변화 및 면역기능의 장해 [13] 등을 들 수 있다. 특히 조혈 면역계 암을 위시한 종양이 비교적 쉽게 유발되며, 잠복기가 짧기 때문에 조혈 면역계 암의 발생이 가장 현저한 것으로 알려져 있고 이외 유방암, 폐암 등의 발생이 보고되고 있다 [8]. 방사선에 의한 만성적인 장해 증상은 일반적으로 용량 의존성은 있으나 방사선의 선종, 방사선의 량, 선질, 조

이 연구는 과학기술부의 원자력연구개발사업의 지원에 의하여 수행되었음.

* Corresponding author: Sung-ho Kim

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University, Yongbong-dong, Gwangju 500-757, Korea
Tel: +82-62-530-2837, Fax: +08-62-530-2841, E-mail: shokim@chonnam.ac.kr

사선량을, 동물의 종 및 계통, 방사선 조사시의 연령 또는 장해 관찰 시기 등에 따라 그 발현의 정도가 크게 다르다 [34]. 따라서 다양한 실험조건에서의 연구가 수행되어야 한다.

보중익기당은 항암, 항균, 진통, 조혈증강, 남성생식기능 강화 및 항스트레스 등의 효과가 알려져 있으며 [14, 15, 16, 20, 24, 28], 한의학에서는 이 방제가 황기를 중용하여 비폐의 기를 보하고 인삼, 백출, 감초를 가하여 익기하고 건비하게 하며, 당귀가 양혈하여 기의 윤행을 보조하고 진피가 이기하며, 소량의 승마와 시호가 승양거함의 작용이 있다 하였다 [2]. 지금까지의 연구에서 보중익기당의 항암 및 항발암 효과 등에 관한 보고는 소수 있으나 방사선에 의한 암 발생 등, 만성장해에 대한 연구는 미미하다. 본 연구에서는 3 Gy의 방사선을 ICR 마우스에 조사한 후 방사선 조사 후 60주까지의 변화를 관찰하여 생존율의 변화, 혈액학적 변화 및 암 발생의 정도를 파악하고 보중익기탕 투여의 효과를 관찰하였다.

재료 및 방법

실험동물 및 실험군

6주령의 암컷 ICR 마우스를 사용하였으며 표준사육 방법으로 사육, 공시하였다. 정상대조군, 방사선 단독 조사 대조군 및 방사선 조사와 보중익기탕 병행 투여군으로 나누어 각 실험군 당 50 마리씩 적용하였다.

방사선조사

실험용 방사선 조사기(Gamma-cell Elan 3000, Nordion International, Canada)를 사용하여 ^{60}Co 감마선(선량율: 10.0 Gy/min) 3 Gy를 생후 10주에 1회 전신 조사하였다.

보중익기탕 시료제조 및 투여

시중에서 구입한 보중익기탕 구성 생약을 세절하여, 조합생약 100g 당 증류수 1,000ml의 비율로 혼합하고 80℃ 수조에서 8시간 중탕 추출한 뒤 고형분을 제거한 현탁액을 1,000에서 10분간 원심분리시키고 상층액을 여과하여 감압농축하고 동결 건조시켰다. 보중익기탕은 한의사인 화계국방의 원방을 적용하여 황기 45g, 감초, 인삼, 백출 각 30g, 당귀, 진피 각 15g과 승마, 시호 각 9g 씩 혼합하였다. 방사선 조사 전 4주부터 방사선 조사 후 60주까지 음수 ml 당 1mg의 농도로 경구투여 하였다.

체중 및 혈액 변화 관찰

시험기간 중 8주 간격으로 체중을 56주까지 측정하

였으며 혈액수치의 변화는 방사선 조사전 4주, 조사후 4주, 12주 및 20주에 측정하였다. 항응고제가 첨가된 vacutainer에 공시동물의 혈액을 안와 부위에서 연속 채취하여 동물 전용혈구분석기(Hemavet 850+)를 사용, 백혈구, 적혈구 및 혈소판의 상태를 검사항목 별로 분석하였다. 백혈구는 총백혈구, 호중구, 호산구, 호염구, 단핵구, 림프구를 감별 측정하고, 적혈구는 총적혈구, 헤모글로빈, hematocrit, RBC mean corpuscular volume (MCV), RBC mean corpuscular hemoglobin (MCH), RBC mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), red cell distribution width, red cell standard deviation, reticulocytes number, reticulocyte percent, nucleated RBC number, nucleated RBC percent 등을 산출하였다. 혈소판은 총혈소판, mean platelet volume, platelet crit, platelet distribution width를 측정하였다.

생존율 및 암발생 파악

방사선 조사 후 60주까지 사망개체를 파악하고 사망개체는 사망시에, 잔존 실험동물은 60주에 부검하였다. 각 실험군 별 생존율을 파악하고 실험기간 중 사망개체 및 실험종료 시 부검을 실시한 동물에 대하여 주요장기의 중량 및 부검시 육안적 소견을 관찰하였으며 조직표본을 제작하여 H-E 염색 후 현미경 검사를 실시하였다.

모든 성적의 분석은 Graph PAD In Plot program (GPIP, Graph PAD Software Inc., USA)을 사용하였다.

결 과

시험기간 중 체중의 변화는 실험기간 차이는 없었으며(Table 1), 혈액 변화는 방사선 조사 후 4주에 백혈구 계열의 감소가 관찰되었고 12주에는 정상치와 비슷하였으며 24주부터는 조혈 면역계 암의 발생으로 인하여 불규칙한 수치를 나타냈다. 따라서 혈액변화는 최초 암 발생 가능시간인 방사선 조사 후 20주까지 분석하였다. 방사선 조사 후 4주에 방사선 단독 조사 대조군에 비하여 보중익기탕 투여군에서 림프구 및 총백혈구 수치가 유의성 있게 증가되었으며($p<0.01$) 12주에 혈소판($p<0.01$)과 림프구($p<0.05$)가 유의성 있는 높은 수치를 보였다(Table 2-5).

방사선을 조사 후 약 20주부터 사망개체가 발생하였으며 약 50주에 50%의 사망률을 나타냈다. 방사선 조사 후 60주에 정상대조군의 생존율은 70%, 방사선 단독조사군은 36%였고, 보중익기탕 투여군에서는 사망의 개수가 늦어졌고 방사선 조사 대조군에 비하여 전실험기간 중 높은 생존율을 유지하였으며 최종 생존율은 40%

Table 1. Body weight (g) of mice administered with the BZYQT (Mean ±SD, n=25)

Treatment	Weeks after irradiation								
	-4	0	8	16	24	32	40	48	56
Normal control	28.2±4.2	34.1±2.7	39.2±5.1	48.7±4.9	4.39±9.3	45.9±5.6	49.2±8.1	50.9±6.2	49.4±7.8
Irradiation control(3 Gy)	28.2±3.0	33.9±3.1	37.3±3.5	45.3±5.5	44.0±5.7	43.1±6.2	43.0±6.9	48.8±7.4	45.1±8.1
BZYQT + irradiation	27.3±2.6	31.7±3.2	42.6±4.9	48.8±5.2	46.1±6.6	48.1±5.7	45.5±6.6	51.4±6.8	48.9±6.3

BZYQT was given (1 mg/ml of drinking water) p.o. from 4 weeks before irradiation to 60 weeks after irradiation.

Table 2. Hematological values in mice administered with the BZYQT on week 4 before irradiation (mean ±SD, n=6)

Test	Unit	Normal control	Irradiation control	BZYQT
Erythrocyte	M/ul	9.91 ±0.68	9.09 ±1.07	10.97 ±0.79
Hemoglobin	g/dL	13.87 ±0.52	12.29 ±1.66	13.25 ±0.42
Hematocrit	%	51.80 ±2.73	49.56 ±6.12	54.27 ±4.51
Thrombocyte	K/ul	987 ±162	806 ±319	907 ±128
Leukocyte	K/ul	8.02 ±1.37	7.81 ±0.55	7.58 ±1.39
Neutrophil	K/ul	1.33 ±0.22	1.58 ±0.42	1.48 ±0.35
Lymphocyte	K/ul	6.02 ±1.37	5.34 ±0.85	5.98 ±1.43

Table 3. Hematological values in mice administered with the BZYQT on week 4 after irradiation (mean ±SD, n=6)

Test	Unit	Normal control	Irradiation control	BZYQT + Irradiation
Erythrocyte	M/ul	9.94 ±0.32	10.05 ±0.38	9.28 ±0.44
Hemoglobin	g/dL	13.15 ±0.61	13.22 ±0.47	12.96 ±0.50
Hematocrit	%	57.78 ±3.43	58.50 ±2.50	55.94 ±2.45
Thrombocyte	K/ul	921 ±292	1052 ±122	996 ±67
Leukocyte	K/ul	6.58 ±1.59	4.82 ±0.84	6.60 ±0.75 ^a
Neutrophil	K/ul	0.92 ±0.20	1.08 ±0.23	1.03 ±0.24
Lymphocyte	K/ul	5.37 ±1.37	3.34 ±0.64	5.04 ±0.97 ^a

BZYQT was given (1 mg/ml of drinking water) p.o. from 4 weeks before irradiation to the time of sample collection.
^ap<0.01 as compared with irradiation control group.

를 나타냈다(Fig. 1).

시험기간 중 사망개체와 방사선 조사 후 60주에 부검을 실시한 동물에서 장기의 증량은 평균치에서 정상대조군에 비하여 증가하나 개체차로 인하여 유의성은 없었다(Table 6). 부검시 육안소견에서 방사선 조사에 따라 가슴샘, 비장, 간의 종대가 높은 증가를 보였고 폐암의 발생도 증가되었으며 보충익기탕 투여군에서는 감소하였다(Table 7, Fig. 2). 현미경 검사에서 조혈 림프계 암은 주로 림프종이었으며 주요 실질장기로의 전이가 관찰되었고, 폐암은 선종 및 선암이었으며, 난소암은 과립막세포종양, 세관간질선종 및 암종, 세관선종 등이었고, 기타 부위의 암은 체부의 섬유육종, 근육종, 편평세포암종, 췌장의 췌장섬세포과형성 및 선종, 심장의 신세뇨관 선종 및 암종 등이었다. 방사선 단독 조사군의

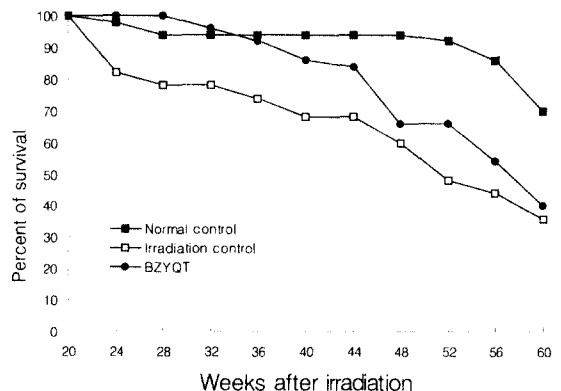


Fig. 1. Survival time of mice administered with the BZYQT after irradiation with 3 Gy.

Table 4. Hematological values in mice administered with the BZYQT on week 12 after irradiation (mean±SD, n=6)

Test	Unit	Normal control	Irradiation control	BZYQT + Irradiation
Erythrocyte	M/ul	9.37±0.56	9.38±0.49	9.55±0.30
Hemoglobin	g/dL	13.35±0.79	13.66±0.29	13.96±0.24
Hematocrit	%	52.77±3.78	52.46±3.26	52.28±1.78
Thrombocyte	K/ul	1027±217	1095±84	1413±142 ^a
Leukocyte	K/ul	7.89±2.93	7.03±2.38	9.14±1.26
Neutrophil	K/ul	1.23±0.42	1.72±1.35	1.27±0.35
Lymphocyte	K/ul	6.17±2.35	4.69±1.92	7.38±1.50 ^b

BZYQT was given (1 mg/ml of drinking water) p.o. from 4 weeks before irradiation to the time of sample collection.

^ap<0.01, ^bp<0.05 as compared with irradiation control group.

Table 5. Hematological values in mice administered with the BZYQT on week 20 after irradiation (mean±SD, n=6)

Test	Unit	Normal control	Irradiation control	BZYQT + Irradiation
Erythrocyte	M/ul	9.28±1.17	9.94±0.35	9.40±0.97
Hemoglobin	g/dL	12.60±1.66	13.36±0.80	12.66±1.46
Hematocrit	%	49.35±7.39	55.06±4.64	51.28±4.94
Thrombocyte	K/ul	1229±332	784±134	998±238
Leukocyte	K/ul	6.73±2.05	6.45±2.47	7.23±2.49
Neutrophil	K/ul	0.58±0.24	0.78±0.45	1.17±0.39
Lymphocyte	K/ul	5.67±1.77	5.16±2.21	5.37±1.63

BZYQT was given (1 mg/ml of drinking water) p.o. from 4 weeks before irradiation to the time of sample collection.

Table 6. Organ weight of mice administered with the BZYQT on the time of death after irradiation with 3 Gy (mg/g B.W., mean±SD)

Treatment	Number of mice	Lung	Heart	Liver	Pancreas	Spleen	Thymus	Brain	Kidney		Ovary	
									Right	Left	Right	Left
Normal Control	50	12.8±15.5	4.8±1.9	55.1±15.7	4.0±1.4	7.1±5.2	2.5±1.2	10.4±2.9	7.0±1.7	6.7±1.6	3.8±9.2	2.1±2.2
Irradiation control	48	15.8±11.7	5.5±1.5	72.9±34.8	6.0±2.4	15.7±15.7	6.2±9.9	12.3±5.0	7.9±2.2	7.8±2.3	1.9±2.3	17.0±38.4
BZYQT + irradiation	46	13.6±12.6	5.5±1.4	77.3±47.7	6.5±1.8	15.7±19.0	4.3±4.2	14.0±5.5	8.7±2.7	8.1±2.7	3.5±4.4	2.4±2.5

BZYQT was given (1 mg/ml of drinking water) p.o. from 4 weeks before irradiation to 60 weeks after irradiation.

조혈 림프계 암발생은 69.05%, 폐암발생은 28.57%, 난소암발생은 23.80%였고 기타 부위의 암발생은 2.38%를 나타내어 방사선에 의한 발암이 현저하였다. 보충익기탕 투여군에서 조혈림프계 암(45.45%) 및 폐암(25.0%)은 감소하였으며 특히 난소암의 발생은 없었다(p<0.01). 기타부위 암의 발생(15.91%)은 높은 수치를 나타냈다 (Table 8, Fig. 3).

고 찰

방사선에 의한 만성장해는 혈액암을 비롯한 악성종양의 발생, 수명단축과 백내장, 재생불량성빈혈 등의 조직의 국소장해이다 [9]. 방사선에 의한 장해를 파악하고 또한 각종 장해 경감물질의 효과 측정을 위하여 가장 많이 사용되고, 기본이 되는 지표는 혈액의 변화이다 [12, 27, 31, 33]. 사람에 있어서도 방사선 치료사 치료계

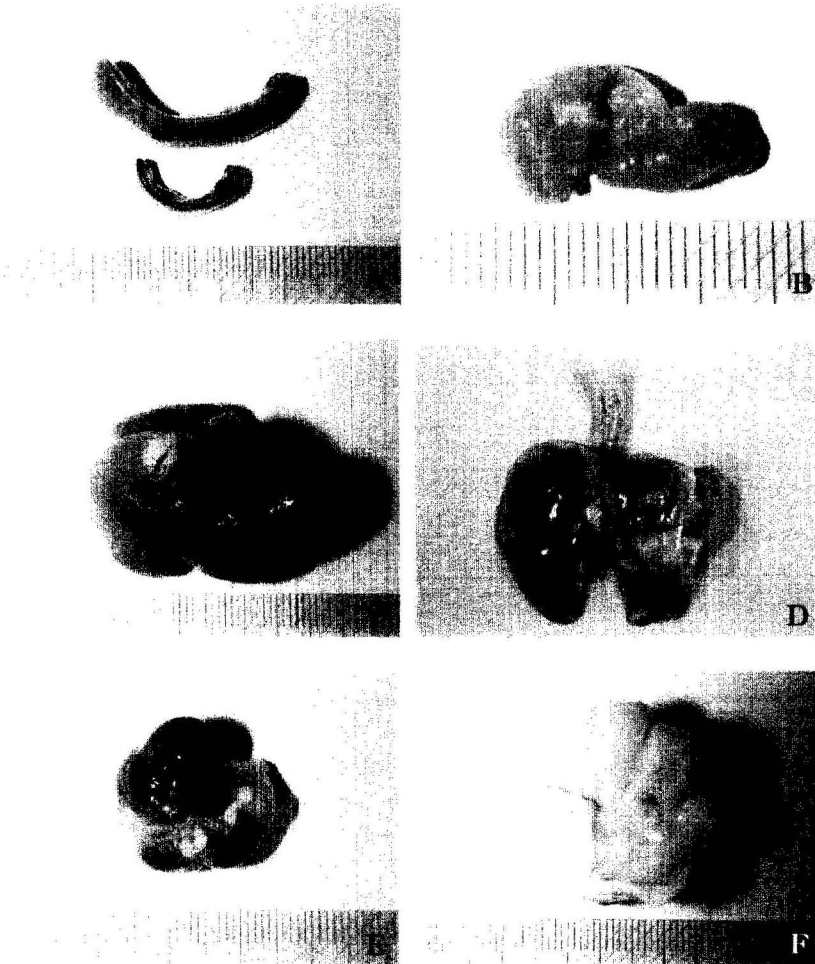


Fig. 2. Macroscopic findings in mice at 60 weeks after gamma irradiation with 3 Gy.

A: Splenomegaly, B: Megalothymus, C: Hepatomegaly, D: Adenomatous nodule-lung, E: Neoplastic mass and cyst-ovary, F: Subcutaneous neoplastic mass.

Table 7. Gross findings of mice administered with the BZYQT on the time of death after irradiation with 3 Gy

Treatment	Number of mice	Megalothymus	Splenomegaly	Mass in the lung	Hepatomegaly	Mass or cyst of ovary				Mass of other lesion
						L	R	R & L	Total	
Normal control	50 (%)	10 (20.0)	12 (24.0)	4 (8.0)	8 (16.0)	3	6	14	23 (46.0)	4 (8.0)
Irradiation control	48 (%)	18 (37.5)	27 (56.3)	14 (29.2)	16 (33.3)	9	9	7	25 (52.1)	8 (16.7)
BZYQT + irradiation	46 (%)	9 (19.6)	20 (43.5)	13 (28.3)	12 (26.1)	2	4	15	21 (45.7)	6 (13.0)

BZYQT was given (1 mg/ml of drinking water) p.o. from 4 weeks before irradiation to the time of death after irradiation.

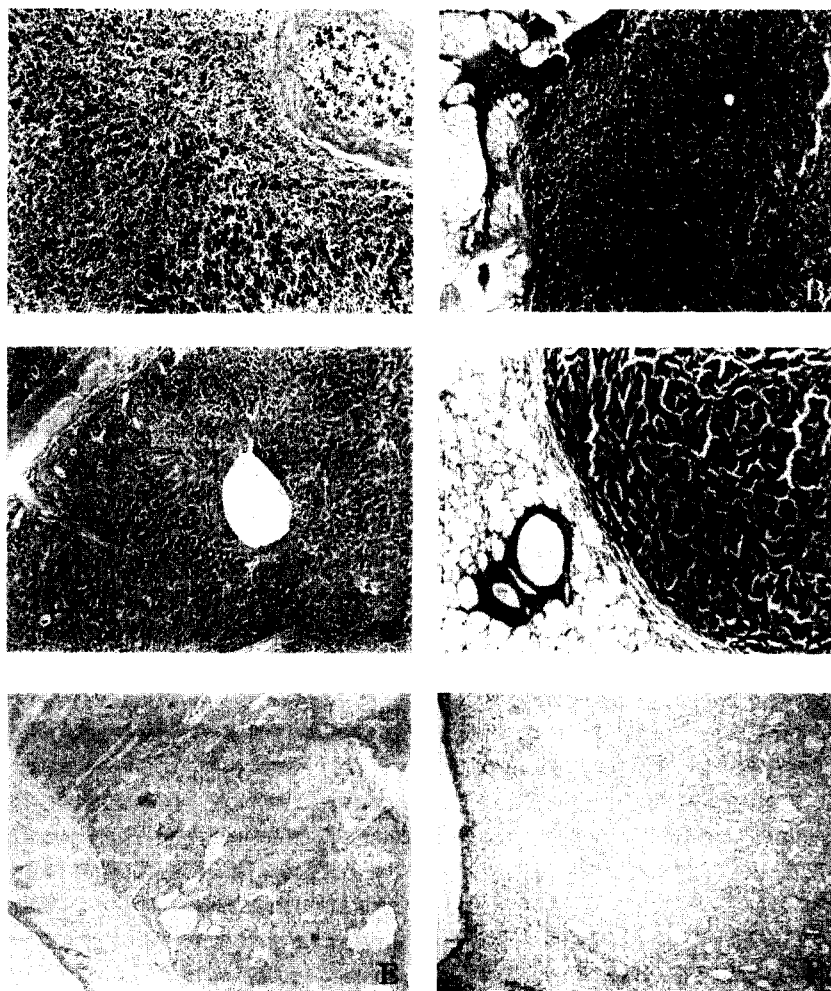


Fig. 3. Microscopic findings in mice at 60 weeks after gamma irradiation with 3 Gy.

A: Lymphoma-spleen, B: Lymphoma-thymus, C: Lymphoma-liver, D: Adenoma-lung, E: Squamous cell carcinoma-skin, F: Tubular adenoma-ovary.

Table 8. Tumor development in mice administered with the BZYQT on the time of death after irradiation with 3 Gy

Treatment	Number of mice	Hematopoietic and lymphatic tissue		Lung		Ovary		Other lesion	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Normal control	46	10	21.74	4	8.70	0	0	4	8.70
Irradiation control	45	29	69.05	12	28.57	10	23.80	1	2.38
BZYQT + irradiation	44	20	45.45	11	25.00	0 ^a	0	7	15.91

BZYQT was given (1 mg/ml of drinking water) p.o. from 4 weeks before irradiation to the time of death after irradiation.

^ap<0.01 as compared with irradiation control group.

획의 판단기준이 되며, 원폭피해자 및 방사선 사고에 의한 피폭자에 대한 연구에서도 조혈기관 장애와 관련된 보고 [3, 7, 21, 22]가 주를 이룬다. 그러나 대부분의 연구가 방사선 조사 후 단기간의 변화에 관한 것으로 장기간 변화에 대한 관찰 필요성이 있다.

방사선에 의한 암의 발생은 x-선이 발견된 직후인 1902년 피부암의 발생이 최초 보고되었고 1911년 백혈병의 발생이 알려졌으며 퀴리부인과 딸이 방사선에 의한 백혈병으로 사망한 것으로 추정되었다 [35]. 동물실험은 마우스와 랫트를 중심으로 과거 30년간 많은 보고 [23]가 있었으며 인간에 대한 역학적 연구를 보완하여 왔다 [29]. 사람과 동물을 대상으로 한 연구의 결과, 방사선은 광범위 발암물질로 알려졌다 [35]. 이와 같이 방사선에 의한 암 발생에 관한 연구는 과거 수십년간의 보고에 의해 중요한 정보가 축적되었으나 암 발생과 방사선 영향에 대한 명확한 평가를 위한 실험 특히 생체를 이용한 실험은 아직도 많은 문제점을 안고 있다. 이런 문제점으로는 방사선의 발암효과가 저선량의 방사선에서는 확인이 불가능하고 일반적으로 고선량의 효과에 대한 이론적 개념을 근거로 하여 추정하고 있다는 것과 방사선의 영향을 평가하기 위한 생체내 실험모델이 거의 없다는 것 [6, 32, 38]을 들 수 있다. 방사선에 의한 암 발생도 방사선의 선종, 방사선의 량, 선질, 조사 선량률, 동물의 종 및 계통, 방사선 조사시의 연령 또는 관찰 시기 등에 따라 그 발현의 정도가 크게 다르다 [34]. 따라서 다양한 실험조건에서의 연구결과가 요구된다.

보충익기탕은 중국에서 각종 암의 치료에 사용되어 왔고 최근 동물실험과 임상에서 화학적 발암 억제 및 항암 효과가 보고되었으며 일부 유효성분이 밝혀지고 있다 [5, 10, 17, 18]. 방사선 상해에 대한 효과는 소장암의 보호와 비장집락의 형성 축진이 보고되었고 구성 단미 중 인삼, 당귀, 승마, 시호가 효과가 있는 것으로 알려졌다 [19].

본 연구에서 혈액의 변화는 방사선 조사 후 12주에 거의 정상 대조군과 비슷한 수준으로 회복되었으며, 조사 후 8주에도 방사선에 의한 백혈구계열 세포의 낮은 수치가 나타나는 보고 [1]와 비교 할 때, 방사선 조사 후 8주에서 12주 사이에 정상치로 회복되는 것으로 사료된다. 방사선 조사 후 4주 시험에서 보충익기탕의 효과가 관찰되었으며 특히 12주에도 혈소판과 림프구의 수치가 방사선 조사 대조군에 비하여 높게 나타난 것은 보충익기탕의 방사선 방호효과와 동시에 조절효과가 있음을 추정할 수 있었다. 방사선 조사 후 21주부터 방사선에 의한 사망이 개시되었고 혈액암의 발생이 시작되어 이 후 혈액 수치는 극심한 개체차로 인하여 유용

성이 없는 것으로 판단되었다. 수명단축 현상은 방사선 조사에 의해 심화되었으며 보충익기탕 투여에 의해 어느 정도 수명연장 효과가 있었고 특히 사망의 개시 시간을 지연시키는 것을 알 수 있었다. 부검시 장기중량은 암 발생이 증가함에 따라 평균치의 증가를 나타냈으며 폐, 비장, 가슴샘 및 난소 등의 중량은 암 발생 유무에 따라 개체간 장기중량의 차이로 인하여 표준편차가 높게 나타났다. 암의 발생은 조혈 면역계의 암이 약 70%였으며 최초발생은 방사선 조사 후 21주였다. 발생율과 최초발생일은 Upton 등의 보고 [36]와 일치하였으며, 난소암의 발생도 유사하였으나 폐암의 발생은 본 연구에서 다소 높은 수치를 나타냈다. 보충익기탕 투여에 따라 주요 발생 암의 발생 비율은 감소되었으며 특히 난소암의 발생에가 전무한 것은 유의할 점으로 생각되며 추 후 이에 대한 연구가 필요한 것으로 사료된다. 정상대조군에 비하여 기타부위의 암 발생이 방사선 조사 대조군에서 감소한 것과 방사선 조사 대조군에 비하여 보충익기탕 투여군에서 기타부위의 암 발생이 증가한 것은 방사선 조사 대조군에서 혈액암 및 난소암의 발생에 따라 개체의 조기사망에 기인한 결과로 사료된다.

방사선에 의한 조혈계 장애가 결국 가슴샘, 비장 등의 림프계에 줄기세포를 공급하지 못함으로써 면역세포의 급격한 수직감소와 면역활성 저하를 초래하여 개체의 면역능을 급속히 낮춤으로서 암의 발생을 비롯한 만성 장애가 심화될 수 있다는 짐 [30]에서, 보충익기탕의 투여가 방사선의 만성상해, 특히 암발생 억제효과를 나타낸 것은 보충익기탕의 방사선 상해에 대한 초기 경감효과 [19]와 함께, 자연살해세포 활성도 증가를 비롯한 면역활성 효과와 특히 노화 쥐에 대한 탁월한 작용 [37]이 관계된 것으로 추정된다.

이상의 결과에서 보충익기탕은 암 발생을 비롯한 방사선에 의한 만성상해 경감효과가 있는 것으로 생각되며 구성 단미와 주요 성분, 및 장기 실험에 따른 정상대조군에서도 이상소견이 발생되므로 자연발생 암 등, 무처리 대조군의 장기적 장애 발생에 대한 보충익기탕의 효과에 대한 추가 연구가 요구된다.

결 론

3 Gy의 방사선을 ICR 마우스에 조사한 후 방사선 조사 후 60주까지의 변화를 관찰하여 생존율의 변화, 혈액학적 변화 및 암 발생의 정도를 파악하고 보충익기탕 투여의 효과를 관찰하였다. 시험기간 중 체중의 변화는 실험군간 차이는 없었으며, 혈액 변화는 방사선 조사 후 4주에 백혈구계열의 감소가 관찰되었고 12주에는 정

상치와 비슷하였으며 24주부터는 조혈 면역계 암의 발생으로 인하여 불규칙한 수치를 나타냈다. 방사선 조사 후 4주에 방사선 단독 조사 대조군에 비하여 보중익기탕 투여군에서 림프구 및 총백혈구가, 12주에 혈소판과 림프구가 높은 수치를 보였다. 방사선 조사 후 60주에 방사선 단독조사군의 생존율은 36%였고, 보중익기탕 투여군에서는 사망의 개시가 늦어졌고 방사선 조사 대조군에 비하여 전실험기간 중 높은 생존율을 유지하였다. 부검시 육안조건에서 방사선 조사에 따라 가슴샘, 비장, 간의 중대가 높은 증가를 보였고 폐암의 발생도 증가되었으며 보중익기탕 투여군에서는 감소하였다. 현미경 검사에서 조혈림프계 암은 주로 림프종이었으며 주요 실질장기로의 전이가 관찰되었고, 폐암, 난소암 및 기타부위의 암이 발생되었다. 방사선 단독 조사군의 조혈림프계 암 발생은 69.05%, 폐암발생은 28.57%, 난소암발생은 23.80%였고 기타 부위의 암 발생은 2.38%를 나타내어 방사선에 의한 발암이 현저하였고 보중익기탕 투여군에서 조혈림프계 암(45.45%) 및 폐암(25.0%)은 감소하였으며 특히 난소암의 발생은 없었다. 이상의 결과에서 보중익기탕은 암 발생을 비롯한 방사선에 의한 만성장해 경감효과가 있는 것으로 생각되며 구성 성분과 주요 성분들에 대한 추가 연구가 요구된다.

참고문헌

1. 김성호, 이종환, 김세라, 이혜준, 이윤실, 김태환, 류시윤, 조성기, 안미영. ICR 마우스에서 방사선 조사 용량에 따른 혈액변화의 관찰. 대한수의학회지. 2002, 42, 183-190.
2. 한약위원회, 조제지침연구소위원회. 한약조제 지침서 해설, 사단법인 대한약사회. 1995.
3. Adams, G. E. Lethality from acute and protracted radiation exposure in man. *Int. J. Radiat. Biol.* 1984, 46, 209-217.
4. Boniver, J., Humblet, C., Rongy, A. M., Delvenne, C., Delvenne, P., Greimers, R., Thiry, A., Courtoy, R. and Defresne, M. P. Cellular events in radiation-induced lymphomagenesis. *Int. J. Radiat. Biol.* 1990, 57, 693-698.
5. Cho, J. M., Sato, N. and Kikuchi, K. Prophylactic anti-tumor effect of Hochu-ekki-to (TJ41) by enhancing natural killer cell activity. *In Vivo.* 1991, 5, 389-391.
6. Covelli, V., Di Majo, V., Coppola, M. and Rebelli, S. Neutron carcinogenesis in mice: a study of the dose-response curves. *Radiat. Res.* 1991, 128, S114-S116.
7. Gale, R. P. and Butturini, A. The role of hematopoietic growth factors in nuclear and radiation accidents. *Exp. Hematol.* 1990, 18, 958-964.
8. Hall, E. J. *Radiobiology for the Radiologist*, pp. 323-350. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994.
9. Hall, E. J. *Radiobiology for the Radiologist*, pp. 351-362. J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994.
10. Harada, M., Seta, K., Ito, O., Tamada, K., Li, T., Terao, H., Takenoyama, M., Kimura, G. and Nomoto, K. Concomitant immunity against tumor development is enhanced by the oral administration of a kampo medicine, Hochu-ekki-to (TJ-41: Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang). *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1995, 17, 687-703.
11. Haran-Ghera, N. and Peled, A. Induction of leukemia in mice by irradiation and radiation leukemia virus variants. *Adv. Cancer Res.* 1979, 30, 45-87.
12. IAEA. *Effects of Ionizing Radiations on the Haematopoietic tissue.* IAEA, Vienna, 1967.
13. Iarilin, A. A., Sharova, N. I., Kuz'menok, O. I., Mitin, A. N., Nikonova, M. F. and Litvina, M. M. Changes in the immune system of the victims of the action of the factors in the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station. Their manifestations, nature and the possible sequelae. *Radiat. Biol. Radioecol.* 1996, 36, 587-600.
14. Ikeda, S., Kaneko, M., Kumazawa, Y. and Nishimura, C. Protective activities of a Chinese medicine, Hochu-ekki-to, to impairment of hematopoietic organs and to microbial infection. *Yakugaku Zasshi.* 1990, 110, 682-687.
15. Ishikawa, H., Manabe, F., Zhongtao, H., Yoshii, S. and Koiso, K. The hormonal response to HCG stimulation on patients with male infertility before and after treatment with hochuekkito. *Am. J. Chin. Med.* 1992, 20, 157-165.
16. Ito, H. and Shimura, K. Studies on the antitumor activity of traditional Chinese medicine. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1985, 12, 2145-2148.
17. Kao, S. T., Yang, S. L., Hsieh, C. C., Yang, M. D., Wang, T. F. and Lin, J. G. Immunomodulation of Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang on in vitro granulocyte colony-stimulating-factor and tumor necrosis factor-alpha production by peripheral blood mononuclear cells. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2000, 22, 711-720.
18. Kao, S. T., Yeh, C. C., Hsieh, C. C., Yang, M. D., Lee, M. R., Liu, H. S. and Lin, J. G. The Chinese

- medicine Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang inhibited proliferation of hepatoma cell lines by inducing apoptosis via G0/G1 arrest. *Life Sci.* 2001, **69**, 1485-1496.
19. **Kim, S. H., Lee, S. E., Oh, H., Kim, S. R., Yee, S. T., Yu, Y. B., Byun, M. W. and Jo, S. K.** The radioprotective effects of bu-zhong-yi-qi-tang: a prescription of traditional Chinese medicine. *Am. J. Chin. Med.* 2002, **30**, 127-137.
 20. **Koshikawa, N., Imai, T., Takahashi, I., Yamauchi, M., Sawada, S. and Kansaku, A.** Effect of Hochu-ekki-to, Yoku-kan-san and Saiko-ka-ryukotsu-borei-to on behavioral despair and acetic acid-induced writhing in mice. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 1998, **20**, 47-51.
 21. **Kyoizumi, S., Nakamura, N., Hakoda, M., Awa, A. A., Bean, M. A., Jensen, R. H. and Akiyama, M.** Detection of somatic mutations at the glycophorin A locus in erythrocytes of atomic bomb survivors using a single beam flow sorter. *Cancer Res.* 1989, **49**, 581-588.
 22. **Langlois, R. G., Bigbee, W. L., Kyoizumi, S., Nakamura, N., Bean, M. A., Akiyama, M. and Jensen, R. H.** Evidence for increased somatic cell mutations at the glycophorin A locus in atomic bomb survivors. *Science.* 1987, **236**, 445-448.
 23. **Lett, J. T.** *Advances in Radiation Biology*, pp. 31-90. Academic Press, New York, 1987.
 24. **Li, X. Y., Takimoto, H., Miura, S., Yoshikai, Y., Matsuzaki, G. and Nomoto, K.** Effect of the traditional Chinese medicine, bu-zhong-yi-qi-tang (Japanese name: Hochu-ekki-to) on the protection against *Listeria monocytogenes* infection in mice. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1992, **14**, 383-402.
 25. **Little, J. B.** Radiation carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2000, **21**, 397-404.
 26. **Luebeck, E. G. and Hazelton, W. D.** Multistage carcinogenesis and radiation. *J. Radiol. Prot.* 2002, **22**, 43-49.
 27. **Muller, W.-U. and Streffer, C.** Biological indicators for radiation damage. *Int. J. Radiat. Biol.* 1991, **59**, 863-873.
 28. **Murakami, Y.** Clinical effect of hotyuekkito (buzhongyiqitang) on symptoms due to renal ptosis and stress incontinence. *Hinyokika Kyo.* 1988, **34**, 1841-1843.
 29. **Pierce, D. A., Shimizu, Y., Preston, D. L., Vaeth, M. and Mabuchi, K.** Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiat. Res.* 1996, **146**, 1-27.
 30. **Sato, C.** Earlier recovery of lymphopoiesis and immunological response by bone marrow shielding after leukemogenic irradiation in mice. *Gann.* 1969, **60**, 393-400.
 31. **Schwartz, G. N., Neta, R., Vigneulle, R. M., Patchen, M. L. and MacVittie, T. J.** Recovery of hematopoietic colony-forming cells in irradiated mice pretreated with interleukin 1(IL-1). *Exp. Hematol.* 1988, **16**, 752-757.
 32. **Solomon, H. M., Beckman, D. A., Buck, S. J., Gorson, R. O., Mills, R. E. and Brent, R. L.** Comparative effect of neutron irradiation and x irradiation on the embryonic development of the rat. *Radiat. Res.* 1994, **137**, 226-230.
 33. **Travis, E. L., Fang, M. Z. and Basic, I.** Protection of mouse bone marrow by WR-2721 after fractional irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1988, **15**, 377-382.
 34. **Ullich, R. L. and Storer, J. B.** Influence of dose, dose rate and radiation quality on radiation carcinogenesis and life shortening in RFM mice and BALB/c mice. *IAEA-SM-224/204*, 1978, 95-113.
 35. **Upton, A. C.** *Radiation Carcinogenesis.* Elsevier, New York, 1986, 1-10.
 36. **Upton, A. C., Randolph, M. L., Conklin, J. W., Kastenbaum, M. A., Slater, M., Melville, G. S. Jr., Conte, F. P. and Sproul, J. A. Jr.** Late effects of fast neutrons and gamma-rays in mice as influenced by the dose rate of irradiation: induction of neoplasia. *Radiat. Res.* 1970, **41**, 467-491.
 37. **Utsuyama, M., Seidler, H., Kitagawa, M. and Hirokawa, K.** Immunological restoration and anti-tumor effect by Japanese herbal medicine in aged mice. *Mech. Ageing Dev.* 2001, **122**, 341-352.
 38. **Vidal-Pergola, G. M., Kimler, B. F. and Norton, S.** Effect of in utero irradiation on the postnatal development, behavior, and brain structure of rats: dose fractionation with a 6-h interval. *Radiat. Res.* 1993, **134**, 369-374.