

Original Article / 원저

국내 한의학계에 보고된 흑색종 관련 실험적 연구들의 비교 고찰

권 강* · 김남권* · 김성영** · 이동진* · 김철윤* · 서형식*

* 부산대학교 한의학전문대학원 안이비인후피부과학교실

** 건국대학교 의학전문대학원 생화학교실

The Comparison Consideration on Experimental Articles about Melanoma Published in Journals of Korean Medicine

Kang Kwon · Nam-Kwon Kim* · Sung-Young Kim** · Dong-Jin Lee* · Chul-Yun Kim* · Hyung-Sik Seo**

* Dept. of Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology, Pusan National University School of Korean Medicine

** Dept. of Biochemistry, Konkuk University School of Medicine

Abstract

Objective : Melanoma is a very critical and devastating disease. Although many people have depended on surgical operation in melanoma treatment, they have placed importance on non-invasive methods constantly. So we planned to establish a research methodology by analysing existing articles containing conservative melanoma treatments in Journals of Korean Medicine published in Korea.

Methods : Using search words of anti-cancer, B16, cancer, lung metastasis, melanoma, metastasis, S-100, SK-MEL, tumor, tyrosinase, we collected 26 articles by searching internet portal sites as following; <http://oasis.kiom.re.kr>, <http://www.koreantk.com>, <http://www.riss.kr>, <http://www.dbpia.co.kr>, <http://www.ndsl.kr>, <http://kiss.kstudy.com>, <http://www.naver.com>, <http://www.google.com>.

Result : The number of articles is 26 and in the year of 2003, 2004 is ranked the highest number in publication. The journal of acupuncture & moxibustion society ranked the highest(30.8%), 2 and 4 authors ranked the highest(26.9%) in number of authors. T-test ranked the highest(58.1%) in statistics methods. P.O. med indicated in 11 articles and Pharmacopuncture in 15 articles. B16 murine melanoma cell was indicated in 25 articles by cancer-induced methods. In measurement, T cell activity was indicated in 14 articles, NK activity in 4 articles, IL-2 in 6 articles, apoptosis in 1 article, lung metastasis in 14 articles.

© 2015 the Society of Korean Medicine Ophthalmology & Otolaryngology & Dermatology

This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Conclusion : Considering overall results, it is necessary to diversify cancer-induced methods and measurement methods in experimental melanoma research.

Key words : B16 murine melanoma cell line; melanoma; B16/F10; experimental article

I. 서 론

악성 흑색종은 신경능(neural crest)에서 유래된 조직의 색소를 생성하는 세포, 즉 멜라닌 세포의 악성 종양이다¹⁾. 악성 흑색종은 프랑스의 의사인 Laennec가 1806년 처음으로 기술하였는데 당시 'mélanose'라는 표현을 사용하였고 Tomas Fawcington이 1826년 'melanosis'라는 단어를 사용하여 정의하였으며 1838년 Carswell에 의하여 'melanoma'라는 용어가 사용되었다²⁾. 피부의 악성 흑색종은 인종과 거주지역에 따라 발생빈도에 많은 차이를 나타내고 있는데, 호주나 뉴질랜드에 거주하는 유럽계 백인에서 발생빈도가 특히 높은 것으로 보고되어 있으며 흑인에서의 발생빈도는 낮다. 서구의 백인에서 발생하는 피부의 악성 흑색종의 특징은 비교적 젊은 나이에 발생하며 매년 발생빈도가 증가한다는 것이다. 동양인에게 발생하는 악성 흑색종에 관한 연구는 대부분 일본인에서 조사된 것으로서 백인에 비해 발생빈도는 매우 낮다¹⁾.

모든 종양은 그 원인과 과정에 있어서 실험 연구의 모델이 필요하다. 흑색종의 실험적 연구에 있어서 가장 광범위하게 사용되어 온 모델은 B16 murine melanoma cell이며 B16 cell line은 60여 년 전에 화학적으로 유발된 C57BL/6 생쥐의 종양에서 얻어진 이후 광범위하게 사용되어 왔다³⁾.

한의학계에서도 흑색종의 연구에 있어서 B16 murine melanoma cell을 사용하여 연구를 계속하여 왔으나, 아직까지 국내 한의학 학술지에 게재되었던 흑색종 관련 실험 논문들을 비교, 분석한 논문은 없었

다. 이에 저자는 기존의 국내 한의학 학술지에 게재되었던 흑색종과 관련된 실험논문들을 비교, 분석하고 앞으로 해당 질환에 대한 연구를 하려는 연구자들에게 조금이나마 도움이 되고자 하여 이 연구를 기획하게 되었다.

II. 연구대상 및 방법

1. 연구대상의 검색

본 연구의 연구대상은 전통의학정보포털(<http://oasis.kiom.re.kr>), 한국전통지식포털(<http://www.koreantk.com>), 학술연구정보서비스(<http://www.riss.kr>), DBPIA(<http://www.dbpia.co.kr>), NDSL(<http://www.ndsl.kr>), 한국학술정보(<http://kiss.kstudy.com>), 네이버(<http://www.naver.com>), 구글(<http://www.google.com>) 등의 인터넷 사이트를 이용하여 검색하였다.

1) 검색일 : 2014년 12월 31일

2) 검색어 : 전이, 종양, 폐암, 폐전이, 흑색종, B16, melanoma, metastasis, S-100, SK-MEL, tyrosinase.

2. 연구대상의 수집

다음의 항목 중 단 하나라도 해당이 되면 대상에 포함시켰으며 이러한 방법으로 총 90편의 논문을 수집하였다.

1) 논문의 제목에 '흑색종' 또는 '黑色腫' 또는 'melanoma'라는 단어가 들어간 논문

2) 국내 한의학 학술지에 게재된 논문 중 생쥐 흑색종 세포주(B16 murine melanoma cell)를 이용하여 실험을 수행한 논문

Corresponding author : Hyungsik Seo, Pusan National University
School of Korean Medicine, Beomeori, Mulgeumeup,
Yongsan city, South Korea.

(Tel : 055-360-5630, E-mail : aran99@pusan.ac.kr)

• Recieved 2015/7/20 • Revised 2015/8/8 • Accepted 2015/8/15

- 3) 국내 한의학 학술지에 게재된 논문 중 인간 흑색종 세포주(SK-MEL-2, 3)를 이용하여 실험을 수행한 논문
- 4) 국내 한의학 학술지에 게재된 논문 중 2)와 3) 이외의 방법으로 흑색종을 유발시키는 동물실험을 수행한 논문

3. 연구대상의 선정

다음의 항목 중 단 하나라도 해당이 되면 대상에서 배제를 하였으며 이러한 방법으로 우선 수집된 90편의 논문 중 64편을 배제하고 최종적으로 26편의 논문을 선정하였다.

- 1) 논문의 내용 중 *in vitro* 실험만 있고 *in vivo* 실험은 없는 논문
- 2) 논문의 내용 중 암의 유발 기전이 두 가지 이상인 논문. 즉 흑색종 이외의 질환에 대한 실험을 동시에 같이 수행한 논문.

4. 연구대상의 분석

위에서 기술한 방법으로 수집 및 선정한 총 26편의 논문을 아래와 같은 항목으로 분석하였다.

- 1) 논문의 종합적인 분석
 - ① 게재 년도별 논문의 수에 따른 분류
 - ② 게재 학회지별 논문의 수에 따른 분류
 - ③ 논문의 저자 수에 따른 분류
- 2) 논문의 통계 분석방법과 치료방법에 대한 분석
 - ① 통계 분석방법에 따른 분류
 - ② 치료방법에 따른 분류

III. 연구결과

1. 논문의 종합적인 분석

1) 게재 년도별 논문의 수에 따른 분류

지금까지 국내 한의학 학술지에 게재되었던 흑색종

관련 실험 논문을 살펴본 결과 2003년, 2004년에 4편씩(각 15.4%) 게재되어 가장 많은 비율을 차지하였다. 최근 들어서는 2008년부터 2014년까지 총 1편(3.8%)으로 게재 논문의 숫자가 많이 감소하였음을 볼 수 있다(Table 1).

Table 1. The Number of Articles Classified by Years that were Published

Years	Sum	Percentage(%)
1997	2	7.7%
1998	1	3.8%
1999	0	0%
2000	3	11.5%
2001	3	11.5%
2002	2	7.7%
2003	4	15.4%
2004	4	15.4%
2005	2	7.7%
2006	2	7.7%
2007	2	7.7%
2008	0	0%
2009	0	0%
2010	0	0%
2011	0	0%
2012	1	3.8%
2013	0	0%
2014	0	0%
Total	26	100%

2) 게재 학회지별 논문의 수에 따른 분류

국내 한의학 학술지에 게재된 흑색종 관련 실험 논문들의 학회지별 분포를 보면 총 11개의 학회지에 게재되었고 대한침구학회지(Journal of Acupuncture & Moxibustion Medicine Society)에 8편(30.8%)이 게재되어 가장 많은 비율을 차지하였고 동의생리병리학회지(Korean Journal of Oriental Physiology & Pathology)에 5편(19.2%)이 게재되어 그 다음으로 많았다(Table 2).

3) 논문의 저자 수에 따른 분류

논문을 작성한 저자의 숫자는 2명인 경우와 4명인 경우가 각 7편(26.9%)으로 가장 많았고 6명인 경우가 4편으로(15.4%) 그 다음이었다. 저자의 숫자가 4명 이하인 경우가 전체 26편 중 19편으로 73.1%를 차지하였음을 알 수 있다(Table 3).

2. 논문의 통계 분석방법과 치료방법에 대한 분석

1) 통계 분석방법에 따른 분류

논문에 사용된 통계 분석방법은 T-test가 전체 31건 중 18건으로 58.1%를 차지하였으며 그 다음으로 ANOVA F-test와 Duncan's test가 4건으로 각각

Table 2. The Number of Articles in Journal of Korean Medicine

Journal	Sum	Percentage (%)
Journal of Korean Acupuncture & Moxibustion Society	8	30.8%
Journal of Korean Medical college of Kyunghee University	1	3.8%
Journal of Korean Oriental Medicine	1	3.8%
Journal of Korean Oriental Oncology	2	7.7%
Journal of Korean Oriental Pediatric Medicine	1	3.8%
Journal of Pharmacopuncture	1	3.8%
Journal of Reasearch Institute of Oriental Medicine Semyung University	1	3.8%
Korean Journal of Meridian & Acupoint	3	11.5%
Korean Journal of Oriental Internal Medicine	2	7.7%
Korean Journal of Oriental Physiology & Pathology	5	19.2%
Korean Journal of Oriental Preventive Medical Society	1	3.8%
Total Number	26	100%

Table 3. The Number of Authors in Articles

Number of Authors	Sum	Percentage (%)
1 person	2	7.7%
2 persons	7	26.9%
3 persons	3	11.5%
4 persons	7	26.9%
5 persons	1	3.8%
6 persons	4	15.4%
7 persons	0	0%
8 persons	1	3.8%
9 persons	1	3.8%
10 persons	0	0%
Total Number	26	100%

12.9%를 차지하였다(Table 4, 6).

2) 치료방법에 따른 분류

치료방법을 기준으로 논문을 분류하였을 때 크게 경구투여와 약침시술의 두 종류로 나뉘었으며 경구투여는 전체 26편 중 11편, 약침시술은 15편으로 약침시술을 시행한 경우가 좀 더 많았음을 알 수 있다 (Table 5, 6).

IV. 고 찰

흑색종의 발생기전은 확실치 않으나 유전적 요인과 자외선 노출과 같은 환경적 요인으로 대별할 수 있다. 유색인종보다 백인에서 발생률이 높으며 이들 중에도 피부색이 희고 푸른 눈과 금발 또는 붉은 모발을 가진 사람으로 특히 야외에서 많은 시간을 보내는 경우가 흑색종의 위험률이 높다⁴⁾. 피부에 발생하는 원발성 악성 흑색종은 임상 및 조직병리학적 소견을 기초로 악성 흑자 흑색종(lentigo maligna melanoma), 표

재 확장성 흑색종(superficial spreading melanoma), 결절성 흑색종(nodular melanoma), 선단 흑자양 흑색종(acral lentiginous melanoma)의 4가지로 분류하는 것이 일반적이다. 피부에 발생하는 원발성 악성 흑색종의 95%는 이 분류에 따른 4가지 유형에 속하게 된다¹⁾.

대개의 경우 피부의 악성 흑색종은 진피-표피 경계부에 위치한 비전형적 멜라닌세포에서 시작된다. 악성 흑자 흑색종, 표재 확장성 흑색종, 선단 흑자 흑색종은 2단계의 성장 유형을 보이는 것으로 생각된다. 처음에는 수평적 성장시기로 원발성 흑색종이 원심적으로 성장한다. 평편하던 병변에서 국소적 결절이 나타나면 수직적 성장시기로 이행된 것으로 간주되며 이때에는 새로운 클론의 종양세포가 나타난 것으로 생각된다¹⁾.

Meenhard 등³⁾은 흑색종을 연구하기 위하여 어떤 것이 좋은 모델인지에 대한 글을 썼는데, 인간 흑색종 세포주와 동물 흑색종 세포주를 동시에 사용하여 실험을 수행하는 것이 가장 좋을 것이라는 의견을 피력

Table 4. The Number of Statistics Analysis Methods

Statistics method	Sum	Percentage (%)
ANOVA F-test	4	12.9%
Boferroni test	1	3.2%
Duncan's test	4	12.9%
Levene's test	2	6.5%
Multiple linear regression	2	6.5%
T-test	18	58.1%
Total Number	31	100%

Table 5. The Classification of Articles with Treatment Methods

Treatmet Method	Sum	Percentage (%)
P.O. medication	11	42.3%
Pharmacopuncture	15	57.7%
Total Number	26	100%

Table 6. Analysis of each Articles on Melanoma

No ^①	Article	CCF & Animal	Treatment	Statistics	Durati on of life	Immunity (HM,CM)	Cytokines	Genetics	Metastasis	Histopat hology	Etc
1	Lee SK, et al (1997)	B16 cell line, C57BL/6 mouse(3Gr)	Ikong-san (異功散) (PO)	Student's T-test, Multiple linear regression	•	NK cell activity	IL-2	•	•	•	•
2	Hwang HJ, et al (1997)	B16 cell line, C57BL/6 mouse(3Gr)	Insambaehtap-tang (人蔘百合湯) (PO)	Impaired Student's T-test, Multiple linear regression, Levene's test	MST	•	•	•	Pulmonary colony number	•	•
3	Ha JY, et al (1998)	B16 cell line, C57BL/6 mouse(2Gr)	Cheongsangboha-hwan (清上補下丸) (PO)	Independent sample T-test	•	NK cell activity,	IL-2	•	Pulmonary colony number	•	•
4	Oh HS, et al (2000)	B16BL/6 cell line, C57BL/6 mouse(5Gr)	Partial Cervus Elaphuis Linne (鹿茸) (PO)	ANOVA F-test, Duncan's test	•	CD4+ T, CD8+ T, CD4+/CD8+ T (blood&spleen), NK cell activity	IL-2	•	•	•	•
5	Ryu HJ, et al (2000)	B16 cell line, C57BL/6 mouse(3Gr)	Yanghwa-tang (陽和湯) (PO)	ANOVA F-test, Duncan's test, Levene's test(F-test), Independent-sampl e T-test	•	CD4+ T, CD8+ T, CD4+/CD8+ T (blood&spleen), NK cell activity	IL-2	•	•	•	•
6	Jung SK (2000)	B16 cell line, C57BL/6 mouse(3Gr)	Houttuyniae Herba (魚腥草) (Pha)	Duncan's test	•	CD4+ T, CD8+ T (blood&spleen),	•	•	•	•	•
7	Bae WY, et al (2001)	B16BL/6 cell line, C57BL/6 mouse(4Gr)	Houttuyniae Herba (魚腥草) (Pha)	ANOVA F-test, Duncan's test	•	CD4+ T, CD8+ T, CD4+/CD8+ T (blood&spleen),	IL-2	•	•	•	•

① 해당 번호는 부록의 번호와 일치함

		Gamisumryungbaekchul			
		-san (加味蔘苓白朮散) (PO)	ANOVA F-test,	CD4+ T, CD8+ T, CD4+/CD8+ T (blood&spleen)	IL-2
8	Iem CH, et al (2001)	B16BL/6 cell line, C57BL/6 mouse(3Gr)			
9	Ju SM, et al (2001)	B16 cell line, C57BL/6 mouse	Soam-san (消瘻散) (PO)	Anti-Mouse NK1.1 Monoclonal Antibody	Lung colony number
10	Oh GN, et al (2002)	DMBA (7,12-dimethylben z[alant]racene), C57BL/6 mouse	Bee venom (蜂毒) (Pha)	Bonferromi test, Student's T-test	Bcl-2, Bcl-XL, Bax, c-Fos, c-Jun, c-Myc, Cyclin D1, p53, p21/Waf1
11	Jeon BH, et al (2002)	B16 cell line, C57BL/6 mouse(3Gr)	Soam-san 1 (消瘻散1) (PO)	Anti-Mouse NK1.1 Monoclonal Antibody	
12	Ahn BS, et al (2003)	B16/F10 cell line, C57BL/6 mouse(5Gr)	Aucklandiae Radix (木香) (Pha)	Student's T-test	CD25+/CD4+, CD8+/CD3e+, CD69+/B220+, NK1.1+/CD3e+
13	Park GH, et al (2003)	B16/F10 cell line, C57BL/6 mouse(5Gr)	Evodiae Frunitus (吳茱萸) (Pha)	Student's T-test	CD25+/CD4+, CD8+/CD3e+, CD69+/B220+, NK1.1+/CD3e+
14	Jung YD, et al (2003)	B16/F10 cell line, C57BL/6 mouse(5Gr)	Eclipta Prostrata (旱蓮草) (Pha)	Student's T-test	CD25+/CD4+, CD8+/CD3e+, CD69+/B220+, NK1.1+/CD3e+
15	Jang SG, et al (2003)	B16/F10 cell line, C57BL/6 mouse(5Gr)	Asparagus cochinchenis (天門冬) (Pha)	Student's T-test	MMP-9, Cytokines mRNA(IL-4, IL-12, IL-18, IFN-γ, β-actin)
				CD3e+/CD4+, CD3e+/CD8+, NK+ cell number	Pulmonary colonization assay Liver, Lung

16	Kim TH, et al (2004)	B16/F10 cell line, C57BL/6 mouse(5Gr)	Sinomenii acuti Lignum (青風藤) (Pha)	Student's T-test	MST, ILS	CD25+/CD4+, CD8+/CD3e+, CD69+/B220+, NK1.1+/CD3e+	• • • • •	Pulmonary colony number	• • • • •
17	Oh CS, et al (2004)	B16/F10 cell line, C57BL/6 mouse(5Gr)	Carthami Flos (紅花) (Pha)	Student's T-test	MST, ILS	CD25+/CD4+, CD8+/CD3e+, CD69+/B220+, NK+/CD3e+	• • • • •	Pulmonary colony formation	• • • • •
18	Park JH, et al (2004)	B16/F10 cell line, C57BL/6 mouse(5Gr)	Ecliptae Herba (旱蓮草) (Pha)	Student's T-test	MST, ILS	CD25+/CD4+, CD8+/CD3e+, CD69+/B220+, NK1.1+/CD3e+	• • • • •	Lung colony formation number	• • • • •
19	Lee H (2004)	B16/F10 cell line, C57BL/6 mouse(5Gr)	Sinomenii acuti Lignum (青風藤) (Pha)	Student's T-test	MST, ILS	CD25+/CD4+, CD8+/CD3e+, CD69+/B220+, NK1.1+/CD3e+	• • • • •	Pulmonary colony number	• • • • •
20	Min BI, et al (2005)	B16/F10 cell line, C57BL/6 mouse(5Gr)	Cultivated Wild Ginseng (山養山蔘) (Pha)	Student's T-test	•	• • • • •	• • • • •	Tumor, Testis, Liver, Kidney	RBC, WBC, PLT
21	Hwang JC, et al (2005)	B16 cell line, C57BL/6 mouse	Curcuma Zedoaria Roscoe (蓬朮) (PO)	•	•	• • • • •	• • • • •	Lung surface nodules's number	Lung NO
22	Kwon KR, et al (2006)	B16/F10 cell line, C57BL/6 mouse(5Gr)	Cultivated Wild Ginseng (山養山蔘) (Pha)	Student's T-test	•	• • • • •	• • • • •	Tumor, Testis	RBC, WBC
23	Cha KB, et al (2006)	B16/F10 cell line, C57BL/6 mouse(5Gr)	Evodiae Fructus (吳茱萸) (Pha)	Unpaired student's T-test	MST, ILS	CD25+/CD4+, CD8+/CD3e+, CD69+/B220+, NK1.1+/CD3e+	• • • • •	Pulmonary colony number	• • • • •

24	Min BI, et al (2007)	BI6/F10 cell line, C57BL/6 mouse(5Gr)	Cultivated Wild Ginseng (山養山參) (Pha)	Student's T-test	• • • • •	Tumor, Testis, Liver, Kidney	RBC, WBC, PLT
25	Lee CH, et al (2007)	BI6/F10 cell line, C57BL/6 mouse(6Gr)	Ginsenoside Rh2 (PO)	•	MST • • • • •	Pulmonary colony number	• • • • •
26	Yun H, et al (2012)	BI6/F10 cell line, C57BL/6 mouse(5Gr)	Lindera obtusiloba(生薑木) (PO)	Student's unpaired 2-tailed T-test	• • • • •	NF-κB, MMP-2, MMP-9	• • • • •

CCF : Cancer-causing Factor
 HM Immunity : Humoral Immunity
 CM Immunity : Cell-mediated Immunity
 IL : Interleukin
 PO : P.O. medication
 Pha : Phamacopuncture
 Etc : Et cetaa
 MST : Median Survival Time
 IIS : Increase of Life Span
 Gr : Group

ANOVA : Analysis of Variance
 CD : Cluster of Differentiation
 NK cell : Natural Killer cell
 MMP : Matrix Metalloproteinase
 NF-κB : Nuclear Factor κ-light-chain-enhancer of activated B cells
 RBC : Red Blood Cell
 WBC : White Blood Cell
 PLT : Platelet
 NO : Nitric Oxide

하면서, 흑색종의 실험적 연구의 방법론에 대한 자신의 생각을 밝혔다. 하지만 현재까지 한의학계에서는 유 등⁵⁾이 암의 치료에 있어서 약침 치료를 시행한 논문들을 소개하고 분석한 연구에서 B16 murine melanoma cell을 사용한 논문들을 소개한 것 외에는 흑색종과 관련된 실험적 연구에 대하여 분석하고 연구방법의 방향을 제시한 논문을 찾을 수가 없어서 이 연구를 진행하게 되었다.

흑색종과 관련된 실험적 연구에 대한 분석을 진행하기 위하여 총 8개의 인터넷 사이트를 통하여 흑색종과 관련된 실험 논문 90편을 수집하고 그 중 26편을 최종 선정한 후 여러 가지 측면에서 분석을 하였으며 그 경향성을 고찰하고 탐구하였다. B16 murine melanoma cell의 경우 실험실에서 매우 광범위하게 쓰이는 세포이기 때문에 논문의 범위를 정하기에 쉽지 않았으며, 따라서 보다 철저한 기준이 필요하였다. 논문의 배제 기준에 있어서 in vitro 실험만 있고 in vivo 실험은 없는 논문을 배제하고 암의 유발 기전이 두 가지 이상인 논문, 즉 흑색종 이외의 질환에 대한 실험을 동시에 같이 수행한 논문을 배제한 이유는 흑색종이라는 질환에 보다 집중되고 완성도가 높은 논문을 선정하기 위하여 범위를 좁히고자 했기 때문이었다.

B16 murine melanoma cell은 60여 년 전에 화학적으로 유발된 C57BL/6 생쥐의 종양에서 얻어진 것이며, F1의 경우 전이도가 낮고 F10의 경우 전이도가 높은 세포이다. B16 세포주의 F10 이형은 1970년대 중반 Fidler 등⁶⁾이 생쥐의 체내에서 연속적인 변화의 과정을 통하여 발견하였다. 이 세포주는 발견 이후 곧 많은 실험실에서 광범위하게 사용되었는데, in vivo에서의 빠른 성장과 종양이 유발된 지 2~4주 이내의 사망을 일으키며 공격적으로 폐에 전이되는 실험상의 장점이 있었다³⁾.

본 연구에서도 실험동물에게 암을 유발시키는 방법에 있어서 전체 26편의 논문 중에서 오 등⁷⁾의 논문을 제외한 25편에서 B16 murine melanoma cell이 사

용되었는데, 그중 14편의 논문에서 B16/F10 세포주가 사용되었음을 볼 수 있었으며 폐로 잘 전이되는 성질을 고려하여 폐전이 흑색종 집락의 수(pulmonary colony number)를 측정 항목으로 둔 논문도 14편이었다(Table 6).

1950년대 이후, 변형된 세포가 옷자라는 것을 방지하거나 해로운 종양으로 자라기 전에 파괴하는 것을 적응면역계의 생리적인 기능 중의 하나로 간주해 왔다. 이 기능을 면역감시(immune surveillance)라고 부른다⁸⁾. 악성 종양은 면역계통이 외래 항원으로 인식할 수 있는 여러 유형의 분자를 발현한다. 만일 사람의 면역계통이 그 자신의 종양에 대해 반응한다면, 그 종양은 그 사람의 면역계통이 비자기(nonself)로 인식하는 항원을 발현하는 것이 분명하다⁸⁾.

면역의 기전에는 체액성 면역과 세포매개성 면역이 있는데 그 중 체액성 면역은 B 림프구, 형질세포, 항체가 관여하는 반면에 세포매개성 면역은 T 림프구와 림포카인이 관여한다⁹⁾. 세포매개성 면역의 중추적인 세포는 T 림프구이며, 이 세포의 활성화에 의해 항원 특이성, 세포독성 T 림프구(CITL; Cytotoxic T Lymphocytes)의 생산, 항원특이성 항체의 생산과 다양한 특이성 혹은 비특이성 작동기전의 활성화 등 항원에 대한 특이 반응이 일어난다⁴⁾.

종양에 대한 세포독성 T 림프구의 반응은, 흔히 숙주의 항원제시세포(APCs)가 종양세포나 그 항원을 포식하고 표면에 종양항원을 제시하여, 이를 T세포가 인식하게 됨으로써 유도된다⁸⁾. CD4+ T세포, CD8+ T세포는 T세포의 분화이며, 그 분류 방법은 임파구와 기타 백혈구의 세포표면에는 분자량이 다른 수많은 분자들이 있는데 이러한 세포집단을 식별할 수 있는 분자를 세포표면 표식(marker)이라 하며 이러한 명명법은 CD(Cluster of Differentiation)이라 하고, T세포를 표면표식자에 의해 OKT4 양성인 helper T세포, OKT8 양성인 suppressor T세포 및 OKT10 양성인 cytotoxic T세포 등으로 나누는 것이다. 이 중 helper T세포는 세포 표면에 CD4+ T 분화항원이 발

현되며 각종의 lymphokine을 생성하고, cytotoxic T 세포는 세포표면에 CD8+ T 분화항원이 발현되며 virus 감염시에 활성화되어 세포상해활성을 나타내게 된다⁹⁾.

정상적이고 일반적인 면역세포의 활성화 상태에서는 CD8+ Tc/s 반응과 CD4+ Th1세포에서 분비되는 IL-2와 IFN- γ 등에 의한 NK세포의 활성화를 통해 암세포를 소멸시키는 작용이 나타난다. 그러므로 T세포의 활성화는 생체내 면역체계에서 가장 중요한 기전으로서 CD4+ T helper 세포와 CD8+ Tc/s의 활성화를 의미한다¹⁰⁾.

이와 같이 CD4와 CD8이 T세포를 세분하는 표식 인자로 이용되고 있는 반면, 모든 T세포 표면에 표현되는 표식인자로 CD3가 있다. CD3는 T세포의 결정 표지인자로서 T세포의 표면에 분포하고, T세포의 항원 수용체에 항원이 결합되었다는 신호를 세포 안으로 전달하는 기능을 가지고 있는데, 일부 NK T세포에 분포하기도 한다. 이 외에 CD25는 활성화된 T세포와 B세포에 분포하여 IL-2 수용체의 기능을 담당하는 표식인자를 말하고, CD69는 활성화된 T세포와 B세포, 그리고 대식세포 및 NK세포에 분포하고 있는 표식인자를 말한다^{11,12)}.

종양세포나 바이러스에 감염된 세포 등의 변이세포는, 자기의 세포이기는 하지만 정상적 세포와는 그 표면의 성상이 차이가 나는 수가 있다. 대식세포는 그런 것을 탐지하며, 그 세포를 사멸하는데 가담할 수 있다. 림프구 중에도 그와 같은 작용을 하는 것이 있으며, 자연살해세포(Natural Killer cell)라고 일컫는다¹³⁾.

NK(Natural Killer)세포는 MHC 구속성이 없으며, 동계(syngenic), 동종(allogenic) 및 이종(xenogenic) 등 여러 가지 표적세포를 파괴할 수 있다. NK세포는 T세포, B세포, 대식세포 및 다핵백혈구 등과도 다르며, 사람이나 마우스에 있어서 NK세포는 주로 형질내에 azul 과립을 가진 대형 과립림프구(LGL; Large Granular Lymphocyte)이고, 말초혈액 중에서 림프구의 2-5%를 차지한다¹³⁾. NK세포독성은 인터페론,

TNF, 그리고 IL-2 자극으로 향진되며¹²⁾ 일부 NK-T 세포는 CD3를 갖는다¹⁴⁾.

Lymphokines는 활성 임파구에서 유래되는 물질로서 여러 종류의 백혈구 및 비백혈구 표적세포의 성장, 분화 및 증개물질의 분비 유도 등을 조절하는 유전적으로 제한을 받지 않는 peptide 물질이다. 이중 T세포의 성장 및 증식에 관여되는 T 임파구 유래 인자를 Interleukin-2(IL-2)라고 한다¹⁵⁾.

악성 흑색종에서 시행된 항체차단실험에 의하면 Th0 및 Th1 세포가 생성하는 IL-2는 CD8+ 세포의 살해능 향진에 긴밀한 관련이 있고, IL-4는 살해능 감소에 부분적으로 연관성을 가지고 있음을 시사해준다¹⁶⁾.

본 연구에서 조사한 흑색종과 관련된 실험논문 총 26편 중 세포독성 T세포에 대한 항목을 언급한 논문이 14편이며 그 중 오 등¹⁷⁾, 류 등¹⁸⁾, 배 등¹⁹⁾, 임 등²⁰⁾의 연구에서는 세포독성 T세포를 대상으로 CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ T세포의 비율을 조사하였고 안 등²¹⁾, 박 등²²⁾, 정 등²³⁾, 김 등²⁴⁾, 오 등²⁵⁾, 박 등²⁶⁾, 이²⁷⁾, 차 등²⁸⁾의 연구에서는 세포독성 T세포를 대상으로 CD25+/CD4+, CD8+/CD3e+, CD69+/B220+, NK1.1+/CD3e+의 비율을 조사하였다(Table 6).

또한 본 연구에서 조사한 흑색종과 관련된 실험논문 총 26편 중 NK세포의 활성도를 측정 항목으로 둔 논문은 4편이었으며 오 등¹⁷⁾, 류 등¹⁸⁾, 이 등²⁹⁾, 하 등³⁰⁾의 논문이었다(Table 6). 앞에서 언급한대로 Interleukin-2는 T세포와 NK세포의 면역 기능과 매우 밀접한 관련이 있으며 그러한 점에서 측정 항목으로서의 중요성이 있다. 본 연구에서 조사한 흑색종과 관련된 실험논문 총 26편 중에서 interleukin-2의 항목을 언급한 논문은 총 6편이며, 오 등¹⁷⁾, 류 등¹⁸⁾, 배 등¹⁹⁾, 임 등²⁰⁾, 이 등²⁹⁾, 하 등³⁰⁾의 논문에서 언급되었는데, 그 중 오 등¹⁷⁾, 류 등¹⁸⁾, 이 등²⁹⁾, 하 등³⁰⁾의 논문은 NK세포의 활성도 측정에 대한 항목이 공통적으로 있었고, 오 등¹⁷⁾, 류 등¹⁸⁾, 배 등¹⁹⁾, 임 등²⁰⁾의 논문은 모두 CD4+, CD8+, CD4+/CD8+ T세포의 비율에 대한 항목이 공통적으로 있었음을 알 수 있다(Table 6).

이상이 흑색종과 관련된 실험에서 살펴본 면역학적 측정 항목이다. 종양의 치료에 있어서 면역학적인 접근은 매우 중요한 부분이며 이는 진단 뿐만 아니라 치료의 방면에서도 의미가 있다.

종양면역치료는 신체의 면역기능을 이용하여 종양을 치료하는 전략으로, 19세기 후반 William B Coley가 Coley 독소로 알려진 박테리아 혼합물 투여 후 종양 감소를 처음 관찰한 이후 많은 사람들로부터 오랫동안 높은 관심과 기대를 받았었다^{31,32}. 최근 이러한 면역세포와 cytokine의 활성화를 이용한 항암 면역요법은 종양의 치료에 있어 새로운 장을 열고 있다. 항암 면역요법이란 *in vitro*에서 활성화시킨 면역세포를 말초혈액에 주입하여 암세포의 사멸을 도모하거나, *in vivo*에서 T세포, NK세포, DCs세포 등의 활성화를 도모하여 암세포를 자연적인 apoptosis로 유도하는 새로운 항암치료법이다¹⁴.

암세포의 특성이 자세포로 이어진다는 것은 암세포의 특성이 유전적인 변화에 의해 나타났음을 말하는 것으로 정상세포가 암세포로 변형되는 데에는 유전자 변화가 필수적임을 나타낸다. 1980년대 초에 처음으로 인체 암에서 암을 일으키는 DNA 서열, 즉 암유전자가 발견되면서 암은 '유전자 질환'으로 불리게 되었다¹.

조사 대상인 26편의 논문 중에서 흑색종에 대한 유전학적인 연구 경향을 보인 논문은 오 등⁷, 장 등³³, 윤 등³⁴의 3편이었다(Table 6). 이 중 오 등⁷의 논문에서는 Bcl-2, Bcl-XL, Bax, c-Fos, c-Jun, c-Myc, Cyclin D1, p53, p21/Waf1 등을 측정 항목으로 두었는데 이들은 apoptosis와 관련이 있는 인자들이다. Apoptosis의 유발에는 세포증식에 중요한 역할을 하는 종양억제 유전자 p53이나 Cdk inhibitor p21(WAF1/CIP1) 뿐만 아니라, apoptosis를 직접 조절하는 Bcl-2 및 Bax와 같은 유전자가 관여한다는 사실이 알려지면서 apoptosis와 연관된 분자적 기전이 최근 많이 밝혀지고 있다³⁵⁻³⁸. 잘 알려진 바와 같이 Bcl-2는 apoptosis를 억제하는 반면, Bax는 과발현되

었을 때 apoptosis를 유도하며^{35,36}, 두 단백질은 서로 dimer를 형성하면서 mitochondria에서 cytochrome c와 같은 apoptosis 유발에 관여하는 인자들의 조절에 관여한다. 특히 DNA 손상에 의한 p53의 발현증가는 p21과 연관되어 세포주기상 G1기에서의 세포증식억제 뿐만 아니라 Bax 유전자를 활성화시키고 Bcl-2의 발현을 억제하면서 apoptosis에도 관여하는 것으로 알려지고 있다^{35,36,38}. 또한 caspase 역시 apoptosis 유발에 중요한 역할을 하는데, 이들은 proenzyme 형태로 존재하다가 apoptosis 유도를 활성화시키는 신호에 의해 활성화된 형태로 전환되어 직접 또는 간접으로 세포내 존재하는 많은 표적 단백질의 분해에 관여한다^{39,40}.

전사조절인자 중 일부는 성장인자 등의 자극에 의해 유도되는데 c-Fos나 c-Jun 등이 이에 속한다. 특히 Fos와 Jun은 이합체를 형성하여 AP-1이 되고 다시 전사촉진인자로 작용하게 된다¹. 세포가 세포주기의 한 기에서 다른 기로 넘어가는 과정은 사이클린(cyclin)이라는 단백질과 이 단백질과 연관되어 있는 사이클린 의존성 키나아제(cyclin dependent kinase, cdk)에 의해 조절된다. 사이클린 D가 EGF 신호전달 경로의 마지막 표적 유전자 중 하나이다. 사이클린 D는 사이클린 E 유전자의 발현을 조절한다. 사이클린 E는 G₁에서 S기로 전환되는데 중요한 역할을 한다⁴¹.

또한 장 등³³, 윤 등³⁴은 MMP(Matrix Metalloproteinase)에 대한 측정을 실시하였다(Table 6). 종양의 발생과 진행과정에서 주변 조직으로 침윤하고 혈관을 통해 전이하기 위해서는 기질을 이루고 있는 성분의 파괴가 있어야 하는데 이 과정에 여러 단백질 분해 효소가 작용하게 된다. 이 중에서 gelatinase A(MMP-2)와 gelatinase B(MMP-9)는 비슷한 구조와 기질의 특이성을 공유하는 MMP들로서 조직 손상과 재생 과정에 관여한다. MMP-9은 초기에 기저막의 재조합에 관여하고 MMP-2는 비교적 오랫동안 기질의 재조합에 관여한다. 이들 효소는 여러 종류의 염증세포에서 생성되며 또한 다른 물질들에 의해 발현이 조

절된다⁴²⁾. 암 세포는 과다 증식을 위하여 세포 사멸을 억제하는 행동을 보이는데 이러한 기작에도 MMPs가 관여를 한다⁴³⁾.

이 밖에 한의학적 처치가 항암제의 부작용을 감소시킬 수 있는 가능성에 대하여 고찰한 민 등⁴⁴⁾, 권 등⁴⁵⁾, 민 등⁴⁶⁾의 논문이 있었는데(Table 6), 주된 방법으로는 항암제인 Doxorubicin을 투여한 후 산양산삼약침으로 고환독성을 방어하는 정도를 측정하는 것이었다. Doxorubicin은 *Streptomyces Peuceitius*로부터 추출된 항생제로 DNA 염기쌍 사이에 삽입되어 DNA 복제와 전사과정을 억제하여 여러 종류의 종양에 대하여 항암효과를 나타내지만 심장독성, 골수억제, 간독성, 신독성, 고환독성 등을 유발하는 것으로 알려져 있으며⁴⁷⁾ 각 논문에서는 만족스러운 방어 효과를 나타내는 것으로 나와 있다. 이 내용은 비록 흑색종이라는 질한 자체에 대한 내용이라기 보다는 항암제의 부작용이라는 별도의 항목에 관련된 것이지만, 항암치료에 있어서 한양방 협진이 가장 용이한 분야는 서양의학의 항암요법의 부작용을 감소시키고 치료 효과를 증강시킬 목적으로 한의학적 치료를 병행하는 것이므로⁴⁸⁾ 종양에 대한 한의학적 치료의 측면에서 충분한 의의가 있다고 사료된다.

또한 치료적인 측면에서 본초가 아닌 화학적 합성물을 중심으로 한 고찰이 있었는데, 이 등⁴⁹⁾의 연구가 그것이며(Table 6), 이는 홍삼에서 추출한 ginsenoside 계열의 saponin인 ginsenoside Rh2를 이용하여 진행한 실험적 연구이다. 홍삼은 수삼을 증숙하여 건조한 것으로 이러한 수처리과정 중에 수삼 또는 백삼과 다른 성분이 생성된다고 알려져 있다. 즉, 백삼에 존재하는 malonyl-ginsenoside Rb1, Rb2, Rc, Rd는 malonyl기가 떨어져서 ginsenoside-Rb1, Rb2, Rc, Rd가 생성되며 ginsenoside의 C-20 위치의 glycosyl 잔기가 이탈하거나, C-20 위치의 수산기가 이성화되어 20(S)-ginsenoside Rg3, 20(R)-ginsenoside Rg2, 20(S)-ginsenoside Rh2, 20(R)-ginsenoside Rh1으로 전환된다⁵⁰⁾. Ginsenoside가 곧 홍삼의 약성을 대표하

는 것은 아니지만, 많이 알려져 있고 홍삼과 관련된 실험적 연구에서의 이용이 활성화된 성분이므로 다른 학계의 동향을 알기 위해서라도 이러한 방식의 연구에 관심을 기울일 필요가 있다고 생각된다.

이와 같이 기존의 국내 한의학 학술지에 발표되었던 흑색종과 관련된 실험적 논문들을 여러 측면에서 분석을 하였다. 흑색종의 유발 방법에 있어서는 B16 murine melanoma cell에 대한 의존도가 매우 높았는데, 실험적 연구에서는 어떤 세포주를 사용하여 암을 유발시켰는지가 치료법 이상으로 중요하므로 이를 좀 더 보완하고 다각화할 필요가 있다고 생각된다. 또한 연구의 방법론에서 유전학적인 연구보다는 T세포나 NK세포와 관련된 면역학적인 연구방법이 많이 사용되었음을 볼 수 있는데, 이는 이⁵¹⁾가 표현한 종양면역치료의 르네상스가 올 것에 대비하여 한의학계에서 선도적인 연구를 진행한 것일 수도 있지만, 반면에 유전학적인 연구의 결핍에서 오는 현상은 아닌지 돌아볼 필요가 있다. 이와 같은 점들을 점차로 개선해 나가면, 앞으로 한의학계에서 흑색종에 대한 실험적 연구의 범위가 더욱 확대되고 발전되어 나갈 것이라고 생각된다.

V. 결 론

국내의 한의학 학술지에 게재된 흑색종과 관련된 실험 논문 26편을 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 게재 연도별 논문의 수는 2003년, 2004년에 각 4편(각 15.4%)으로 가장 많았다.
2. 게재 학회지별 논문의 수는 대한침구학회지가 8편(30.8%)으로 가장 많았다.
3. 논문 저자의 숫자는 2명과 4명이 각 7편(각 26.9%)으로 가장 많았다.
4. 문에 사용된 통계 분석방법은 T-test가 18건(58.1%)으로 가장 많았다.

5. 실험에 사용된 치료방법은 경구투여가 11편 (42.3%), 약침치료가 15편(57.7%)이었다.
6. 암의 유발방법은 B16 murine melanoma cell이 사용된 경우가 25편(96.2%)이었다.
7. 측정 항목에서 T세포의 활성화와 관련된 항목은 14 편에서 나타났다.
8. 측정 항목에서 NK세포의 활성도와 관련된 항목 은 4편에서 나타났다.
9. 측정 항목에서 IL-2와 관련된 항목은 6편에서 나타났다.
10. 측정 항목에서 apoptosis 과정을 중점적으로 관찰한 논문은 1편이었다.
11. 측정 항목에서 폐전이와 관련된 항목은 14편에서 나타났다.

이상과 같은 결과에서, 현재까지 한의학계의 흑색 종에 대한 실험적 연구는 암 유발의 방법은 B16 murine melanoma cell에 대한 의존도가 크고 측정 항목의 경우 T세포 관련 항목에 대한 의존도가 큼을 알 수 있었으며, 학문적인 발전을 위하여 앞으로 이를 좀 더 보완하고 다각화할 필요가 있다고 사료된다.

감사의 글

본 연구는 2012학년도 부산대학교 교내학술연구비 (신임교수연구정착금)에 의한 연구임

References

1. Park JG, Park CI, Kim NG. Oncology. Seoul:Iljogak. 2009;1, 8, 660-9.
2. Vito WR, Vernon KS, Keiran SM. A Brief History of Melanoma: From Mummies to Mutations. Melanoma Res. 2012;222:114-22.
3. Meenhard H, Mizuho FK. What Is a Good Model for Melanoma? J Investigative Dermatology. 2010;130:911-2.
4. The Complication Committee of Korean Dermatology Textbook. Dermatology. Seoul:Yeomungak. 2001;74, 78, 542.
5. Ryu HK, Goo BH, Suk KH, Lee JH, Ryu SH, Lee SY, et al. The Current Research Methodology of Pharmacopuncture for the Treatment of Animal Cancer Models in Korea. The Acupuncture. 2014;31(4):81-97.
6. Fidler IJ, Nicolson GL. Organ selectivity for implantation survival and growth of B16 melanoma variant tumor lines. J Natl Cancer Inst. 1976;57:1199-202.
7. Oh GN, Lee JD, Park DS. The Effects of Bee Venom Therapy on Melanoma of C57BL Mouse. J Kor Acupunc & Moxibus. 2002; 19(2):78-91.
8. Abul KA, Andrew HL. Basic immunology. 2nd ed. Seoul:Beommun Publisher. 2005:178, 180.
9. Oh CH, New Introduction to Immunology. Paju:Jigu Publisher. 1997:16-24, 46-65.
10. Sobol RE. A phase I clinical trial of immunotherapy with interferon-gene-modified autologous melanoma cells. Cancer. 1997;80: 401-12.
11. Miyasaka N, Sato K, Hashimoto J, et al. Constitutive Production of Interleukin 6/B cell Stimulatory Factor-2 from Inflammatory Synovium. Clin Immunol Immunopath. 1989;52:238-47.
12. Kim SJ. Immunology. Seoul:Korea Medical Publisher. 1994;3, 8, 9, 24-26, 28, 31, 32, 296.
13. Kwon HH, Kim EJ, Kim IT, Park KH, Yang MK, Eom YB, et al. Clinical Immunology.

- Seoul:Korea Medical Publisher, 2010:18, 269.
14. Seigler HF. Vaccination with irradiated autologous melanoma cells engineered to secrete human granulocyte macrophage colony stimulating factor generates potent antitumor immunity in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 1998;95:13141-6.
 15. Lee BK. Lymphokines and Cytotoxic Lymphocytes. *J. Medical College of Yonsei University*, 1986;19(1):42-54.
 16. Lee KY. Classification of Tumor Infiltrating CD4+ Helper T Cell and Immunomodulatory Ability about Cancer-toxic Lymphocytes in Malignant melanoma. *Latest Knowledge of Cancer Research*, 1995:161-74.
 17. Oh HS, Kim JH. Effects of Partial Cervus elaphus Linne' Extract on Antitumoral Immune Response in Melanoma-induced Mice. *J. Korean Oriental Pediatric Medicine*, 2000;14(1):39-77.
 18. Ryu HJ, Chae BY. The Effect of Yanghwatang on the Tumor and Cellular Immune Response in Mouse B16 Melanoma Tumor Model. *Journal of Korean Medicine of Kyunghee University*, 2000;23(1):89-120.
 19. Bae WY, Go HG, Kim CH. Experimental study on the Effect of Houuttuyoniae Herbal Acupuncture on the Growth of Melanoma B16 in Mice. *J Kor Acupunc & Moxibus*, 2001;18(1):186-201.
 20. Iem CH, Keum JC, Lee SJ, Kim KH. The Effect of Gamisamryungbaekchul-san on the Tumor and Immune Response in Mouse B16 Melanoma Tumor Model. *Kor J Oriental Preventive Medical Society*, 2001;5(1):103-15.
 21. Ahn BS, Lee BR, Yim YK. Influence on the Anti-cancer and Immune Response Improvement Induced by Herbal-acupuncture with Aucklandiae Radix Infusion Solution into Zusanli(ST36). *Kor J Meridian & Acupoint*, 2003;20(3):101-14.
 22. Park GH, Lee BR, Yim YK. Influence on the Anti-cancer and Immune response improvement of Herbal-acupuncture with Evodiae Fructus infusion solution into Zusanli(ST36). *Kor J Meridian & Acupoint*, 2003;20(3):115-28.
 23. Jung YD, Lee H, Lee BR, Yim YK. The effect of anti-cancer and Immune response improvement of ELP(Eclipta prostrata) Herbal-Acupuncture into Chok-samni(St36). *J Kor Acupunc & Moxibus*, 2003;20(3):141-53.
 24. Kim TH, Kim YI, Hong KE, Yim YK, Lee BR. Influence on the Anti-cancer and Immune Response Improvement of Herbal-acupuncture with Sinomenii acuti Lignum infusion solution into Joksamni(ST36). *Kor J Meridian & Acupoint*, 2004;21(1):79-93.
 25. Oh CS, Lee H, Yim YK, Seong NK. Influence on the Anti-cancer and Immune response improvement of Herbal-acupuncture with Carthami Flos infusion solution into Chung-wan(CV12). *J Kor Acupunc & Moxibus*, 2004;21(5):205-18.
 26. Park JH, Kim YI, Hong KE, Yim YK, Lee H, Lee BR. The Effect of Anti-Cancer and Immune Response Improvement of ELP (Ecliptae Herba) Herbal-Acupuncture into Chung-wan(CV12). *J Kor Acupunc & Moxibus*, 2004;21(6):63-84.

27. Lee H, Influence on the Anti-cancer and Immune Response Improvement of Herbal-acupuncture with Sinomenii Acuti Lignum Infusion Solution into Chung-wan (CV12). *J Kor Acupunc & Moxibus*. 2004;21(6):85-102.
28. Cha KB, Kim YS, Yoo HR, Jo HK, Oh YS, Seol IC. Experiment Report about the Effect on the Anti-cancer of Herbal-acupuncture with Evodiae Fructus Infusion Solution. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology*. 2006;20(5):1261-70.
29. Lee SG, HA JY. Antitumor and Immunomodulatory Effects of Ikongsan on Murine Melanoma-Induced Lung Metastasis. *Korean J. Oriental Medical Pathology*. 1997;11(1): 21-30.
30. Ha JY, You BG. Antitumor and Immunomodulatory Effects of Chungsangbohahwan on Murine Melanoma-induced Lung Metastasis. *J Kor Oriental Oncology*. 1998;4(1):159-75.
31. McCarthy EF. The toxins of William B: Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26:154-8.
32. Hoption Cann SA, van Netten JP, van Netten C, Glover DW. Spontaneous regression: a hidden treasure buried in time. *Med Hypotheses*. 2002;58:115-9.
33. Jang SG, Kang JH, Yim YK, Lee H, Lee BR. Influence on the Anti-cancer and Immune Response Improvement of Herbal-acupuncture with Asparagus Cochinchinensis Infusion Solution Put into Chung-wan(CV12) and Kwanwon(CV4). *J Kor Acupunc & Moxibus*. 2003;20(5):159-71.
34. Yun H, Lee YJ, Seo HW, Park KJ, Ko HE, Cha DS, et al. Effect of *Lindera Obtusiloba* Extract on Cancer Metastasis. *Kor J Oriental Internal Medicine*. 2012;33(4):405-17.
35. Antonsson B, J.C. Martinou. The Bcl-2 protein family. *Exp. Cell Res*. 2000;256:50-7.
36. Chiarugi V, Magnelli L, Turchetti A, Cinelli M, Cavari S, Ruggiero M. Cell survival and death programmes. *Pharmacol. Res*. 1994;29: 101-10.
37. El-Deiry WS, JW Harper, PM O'Connor, VE Velculescu, CE Canman, J Jackman, et al. WAF1/CIP1 is induced in p53-mediated G1 arrest and apoptosis. *Cancer Res*. 1994; 54:1169-1174.
38. Miyashita T, J.C. Reed. Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene. *Cell*. 1995;80:293-9.
39. Evans VG. Multiple pathways to apoptosis. *Cell Biol. Int*. 1993;17:461-76.
40. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell*. 1997;88:355-65.
41. *Molecular biology of cancer*. 2nd ed. Seoul:Hnamieuihak Publisher, 2009:111, 172.
42. Lee HH, Kim AR, Yeom BW, Kim IS. Mast Cells in 10-Dimethyl-1,2 Benzanthracene DMBA-Induced Rat Mammary Carcinomas: Relationship with Matrix Metallproteinase MMP-2 and MMP-9 Expression. *Kor J Pathology*. 2001;35(4):306-13.
43. Liu H, Zhang T, Li X, Huang J, Wu B, Huang X, et al. Predictive value of MMP-7 expression for response to chemotherapy and survival in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2008;99:2185-92.
44. Min BI, Kim HH. Antitumor Effects of Cultivated Wild Ginseng Water Extract in the

B16/F10 Melanomas-Bearing C57BL/6 Mice. J Reasearch Institute of Oriental Medicine Semyung University. 2005;8(1):21-36.

45. Kwon KR, Yoon HC, Kim HH. Anti-cancer Effects of Cultivated Wild Ginseng Herbal Acupuncture in C57BL/6 Mice Injected with B16/F10 Cells and Reproductive Toxicity by Doxorubicin. J Kor Acupunc & Moxibus. 2006;23(1):105-20.

46. Min BI, Kim HH, Seo IB, Kwon KR. Antitumor Effects and Protective Effects against Doxorubicin-induced Testicular Toxicity of Cultivated Wild Ginseng Extract in the B16/F10 Melanoma-Bearing C57BL/6 Mice. J Pharmacopuncture. 2007;10(1):85-100.

47. Choi KU, LEE PJ, Kim HH. Protective Effect of the Water Extract of Tissue Cultured Root of Wild Ginseng against Doxorubicin Toxicity. Kor. J. Herbology. 2009;24(3):13-9.

48. Moon G, Jeong BH, Kim BJ. Cancer treatment intergrated by Oriental and Western medicine. Iksan:Wonkwang University Publisher. 1999:1-22, 255-8, 381-6, 413-9, 477-88.

49. Lee CH, Won EK, Sung HJ, Choung SY. Antimetastatic and Antitumor Effect of Ginsenoside Rh2 and β -glucan in Mice. Korean J. Oriental Physiology & Pathology. 2007;21(4):856-9.

50. Park JD. Recent Studies on the Chemical Constituents of Korean Ginseng. Journal of Jinseng Research. 1996;20(4):389-415.

51. Lee DH. Cancer Immunotherapy: The Dawn of the Renaissance after the Medieval Dark Ages. Korean J Med. 2014;87(3):284-95.

부 록

1. 李膳求, 河智容. 異功散이 마우스 黑色腫의 肺轉移 抑制에 미치는 抗癌 및 免疫作用에 關한 研究. 동의병리학회지. 1997;11(1):21-30.
2. 黃鎬俊, 河智容. 人蔘百合湯이 B16세포에 대한 세포독성능 및 C57BL/6계 생쥐의 폐전이암의 억제에 미치는 영향. 대한한방중앙학회지. 1997;3(1):85-98.
3. 河智容, 劉炳吉. 清上補下丸이 黑色腫의 肺轉移 抑制 및 免疫調節作用에 미치는 影響. 대한한방중앙학회지. 1998;4(1):159-75.
4. 吳何錫, 金璋顯. 部位別 鹿茸이 黑色腫 誘發 생쥐의 腫瘍抑制와 免疫機能에 미치는 影響. 대한한방소아과학회지. 2000;14(1):39-77.
5. 柳慧定, 蔡炳允. 陽和湯의 B16흑색종 암모델에 대한 抗腫瘍效果와 細胞性免疫反應에 미치는 影響. 경희한의대논문집. 2000;23(1):89-120.
6. 정승기. 魚腥草 藥鍼이 Melanoma B16 皮膚癌의 增殖抑制效果와 Mononuclear cell subsets에 미치는 影響. 대한한방내과학회지. 2000;21(3):453-60.
7. 배원영, 고흥균, 김창환. 魚腥草 藥鍼이 B16黑色腫 癌모델에 대한 抗腫瘍效果 및 免疫反應에 미치는 影響. 대한침구학회지. 2001;18(1):186-201.
8. 임철홍, 금종철, 이상재, 김광호. 加味蔘苓白朮散의 B16 흑색종 암모델에 대한 抗腫瘍效果와 免疫增強效果에 關한 研究. 대한예방한의학회지. 2001;5(1):103-15.
9. 주성민, 양희훈, 우원홍, 정우열, 조원준, 이기영, 전병훈, 김원신. 消癥散의 경구투여에 의한 마우스 B16 흑색종 세포의 폐전이에 대한 항전이 효과. 동의생리병리학회지. 2001;15(6):1006-10.
10. 오기남, 이재동, 박동석. 蜂毒藥鍼이 C57BL mouse의 黑色腫에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2002;19(2):78-91.

11. 전병훈, 김원신. B16 흑색종 세포의 폐전이에 대한 소암산¹의 억제효과. 동의생리병리학회지. 2002;16(6):1122-6.
12. 안병수, 이병렬, 임윤경. 足三里에 施術한 木香 藥鍼이 抗癌 및 免疫效果에 미치는 影響. 대한경락경혈학회지. 2003;20(3):101-14.
13. 박기홍, 이병렬, 임윤경. 足三里에 施術한 吳茱萸 藥鍼이 抗癌 및 免疫機能에 미치는 影響. 대한경락경혈학회지. 2003;20(3):115-28.
14. 정영돈, 이현, 이병렬, 임윤경. 足三里에 施術한 旱蓮草 藥鍼의 免疫增進과 抗癌作用에 관한 研究. 대한침구학회지. 2003;20(3):141-53.
15. 장석근, 강재희, 임윤경, 이현, 이병렬. 中脘(中腕) 및 關元(關元)에 시술한 천문동약침이 항암 및 면역역작용에 미치는 영향. 대한침구학회지. 2003;20(5):159-71.
16. 김태환, 김영일, 홍권의, 임윤경, 이현, 이병렬. 白鼠의 足三里에 시술한 靑風藤藥鍼이 抗癌 및 免疫增進에 미치는 영향. 대한경락경혈학회지. 2004;21(1):79-93.
17. 오치석, 이현, 임윤경, 성락기. 中脘에 施術한 紅花藥鍼이 抗癌 및 免疫機能에 미치는 影響. 대한침구학회지. 2004;21(5):205-18.
18. 박정현, 김영일, 홍권의, 임윤경, 이현, 이병렬. 白鼠의 B16-F10 melanoma에 대한 旱蓮草藥鍼의 抗癌 및 免疫增進效果. 대한침구학회지. 2004;21(6):63-84.
19. 이현. 白鼠의 中脘에 施術한 靑風藤藥鍼이 抗癌 및 免疫機能에 미치는 影響. 대한침구학회지. 2004;21(6):85-102.
20. 민병일, 김호현. B16/F10 세포를 이식한 C57BL/6 생쥐에서 산양산삼의 항암효과. 세명대학교한의학연구소논문집. 2005;8(1):21-36.
21. Jae-Cheol Hwang, Mi-Rang Kim, Young-Jae Jung, Young-Ja Lee, Wun-Suk Jung, Un-Kyo Seo. Suppressive Effect of Curcuma Zedoaria Roscoe on Pulmonary Metastasis of B16 Melanoma Cells. J. Korean Oriental Medicine. 2005;26(1):1-10.
22. 권기록, 윤휘철, 김호현. B16/F10세포를 이식한 C57BL/6 생쥐에서 산삼약침의 항암효과 및 Doxorubicin에 의한 생식독성 완화효과. 대한침구학회지. 2006;23(1):105-20.
23. 차관배, 김윤식, 유호룡, 조현경, 오영선, 설인찬. 吳茱萸약침의 항암효과에 대한 실험적 연구. 동의생리병리학회지. 2006;20(5):1261-70.
24. 민병일, 김호현, 서일복, 권기록. 산양산삼 추출액의 항암효과 및 Doxorubicin에 의한 고환독성 방어효과. 대한약침학회지. 2007;10(1):85-100.
25. 이창환, 원은경, 성현제, 정세영. Ginsenoside Rh2와 베타 글루칸의 암세포 전이억제효과. 동의생리병리학회지. 2007;21(4):856-9.
26. Yun Hyuk, Lee Yongjae, Seo Hyunwon, Park Kyoungjae, Ko Haneul, Cha Dongseok, Kwon Jin, Jeon Hoon, Kim Kangsan. Effect of Linder obtusiloba extract on cancer metastasis. Korean J. Oriental Internal Medicine. 2012;33(4):405-17.