

Amygdalin의 經口投與毒性에 미치는 Cysteine과 Streptomycin의 影響

安榮根·吳 琮·鄭址乾·金正勳

圓光大學校 藥學大學

Effects of Cysteine and Streptomycin on the Toxicity of Amygdalin in Rats orally Administration

Young Keun Ahn, Chong Oh, Zi Gun Chung and Joung Hoon Kim

College of Pharmacy, Won Kwang University

ABSTRACT

Amygdalin has been used for a long time as an anticancer agent. But because of its toxicity, it is difficult to administer continuously for treatment of cancer.

This paper was attempted to reduce the side effect and toxicity of amygdalin.

That is, effects of cysteine and streptomycin on the toxicity of amygdalin were investigated in rats orally administered amygdalin.

1. The group administered only amygdalin 400 mg/kg was effected on the lung and body weight, hematocrit, hemoglobin, clotting time, SGOT and albumin value. That is, lung and body weight, hematocrit hemoglobin and albumin value were significantly decreased. SGOT and clotting time were significantly increased compared with those of normal group.

2. Weight of lung was significantly increased in the C group (administred amygdalin 400 mg/kg and cysteine 300 mg/kg), D group (amygdalin 400 mg/kg and streptomycin 10 mg/kg), E group (amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg and cysteine 200 mg/kg) and F group (amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg and cysteine 300 mg/kg).

3. Values of hematocrit and hemoglobin were significantly increased, and clotting time was significantly decreased, in the E group and F group compared with those of A group.

4. SGOT was significantly decreased in the C group, E group and F group compared with that of A group.

5. The blood cyanide concentration was significantly decreased in the E group and F group compared with that fo A group.

6. In short, coadministration of cysteine and streptomycin are considered to reduce the toxicity of amygdalin in rats orally administered.

緒 論

抗癌劑에 대한 研究는 계속되어 發展을 거듭해 오고 있다. 물론 外科的 方法과 放射線療法등이 使用되고 있으나 永久的인 治療는 곤란하다. 또한 藥物의 作用樣式, 藥物의 上昇效果 및 藥物이 作用하는 세포環部를 고려한 癌化學療法劑의 併用을 실시하고 있으나 그의 毒性 및 副作用이 문제시되고 있다. 살구나 복숭아 등의 仁 혹은 다른 Rosaceae속 植物의 種子, 뿌리 그리고 과실등에 含有되어 있는 cyanogenic glycoside인 amygdalin은 癌治療, 鎮咳劑 및 浮腫治療에 쓰이는 藥物로 오랫동안 인정되어 왔다. 그러나 經口投與時 腸內 flora 存在下에 β -glycosidase에 의해 分解되어 生成하는 cyanide 毒性으로 인한 副作用때문에 癌治療에 대한 지속적인 amygdalin 使用이 문제시되고 있다.

癌治療劑로서의 amygdalin 및 그의 毒性에 관한 研究로는 amygdalin과 β -glycosidase 併用投與時 抗癌效果 및 그의 致死率이 增加한다는 Gostomski등¹⁾과 Laster등²⁾의 보고, amygdalin 分解 生成物質인 cyanide가 enzyme rhodanase에 의해 毒性은 減少되나, 癌세포는 이 enzyme이 存在하지 않으므로써 抗癌作用을 갖는다는 Dorr³⁾와 Perry⁴⁾의 보고, 6名の 癌患者에 대해 amygdalin을 精脈 및 經口投與時 經口投與에 의해서만 그의 毒性이 나타난다는 Moertel등⁵⁾의 보고, rat 복강內 5일간 amygdalin 投與時 40%의 致死率을 나타냈다는 Khandekar등⁶⁾의 보고, amygdalin을 rat에 600 mg/kg 經口投與時 cyanide 血中濃度 4.5 μ g/ml에서 致死했다는 Carter등⁷⁾의 보고, amygdalin 經口投與時 cyanide 毒性으로 呼吸障害, 中樞神經系 및 心臟障害와 5%의 致死率을 가져왔다는 Schmidt등⁸⁾의 보고, amygdalin 經口投與時 급성 cyanide 毒性을 나타낸다는 Dorr등⁹⁾의 보고, vitamin C는

cysteine의 분포를 減少시켜 cyanide 毒性을 增加시킨다는 Calabrese¹⁰⁾의 보고, rat의 正常 및 腫腸 세포에 대한 cyanide, thiocyanate, 및 amygdalin 이 미친 效果를 實驗한 Lea등¹¹⁾의 보고, 그리고 amygdalin 經口投與時 저산소증, 저혈압증, 및 呼吸障害등의 有害作用을 가져온다는 Ortega등¹²⁾의 보고 등이 있다.

한편 이 cyanide 毒性을 減少시키기 위한 研究로는 解毒에서의 oxygen의 影響을 實驗한 Isom등¹³⁾의 보고, guinea pig에서 hydroxycobalamin이 cyanide의 毒性을 減少시킨다는 Posner등¹⁴⁾의 보고, sodium thiosulfate를 投與하여 cyanide 解毒을 實驗하였으나, 낮은 效果를 나타냈다는 Shragg등¹⁵⁾의 보고 등이 있다. 그러나 抗癌劑로서 amygdalin 投與에 대한 毒性 및 副作用을 減少시킴으로서 지속적인 治療效果를 위한 藥物投與計劃에 대한 보고가 없으므로 著者は 經口投與에 의한 amygdalin의 cyanide 毒性減少를 위해 -SH基를 갖는 cysteine과 併用投與하였고, 또한 cyanide의 유리를 억제시킬 目的으로 腸內 flora의 活性억제를 위해 腸內에서 吸收되지 않는 抗生物質인 streptomycin의 併用效果를 試圖하였다. 藥物投與는 amygdalin 單獨投與群, amygdalin과 cysteine의 併用投與群, amygdalin과 streptomycin의 併用投與群, 그리고 amygdalin, cysteine 및 streptomycin의 併用投與群으로 나누어 實施하여 rat에서의 名臟器 및 體重의 變化, 血液學的 및 生理的 機能變化, 그리고 cyanide 血中濃度變化를 檢査한 바 有意性있는 知見을 얻었기에 그 結果를 보고하는 바이다.

實 驗

1. 實驗材料

① Amygdalin: Fluka AG, Chem

- ② Cysteine: Fluka AG. Chem
 - ③ Streptomycin: 東亞製藥
 - ④ Creatinine 測定用 試液Set: 亞山製藥
 - ⑤ SGOT 測定 set: 嶺東化學
 - ⑥ Blood Urea Nitrogen 測定 set: 嶺東化學
 - ⑦ Bilirubin 測定 set: 嶺東化學
 - ⑧ Albumin 測定 set: 嶺東化學
- 기타 試藥 등은 一級試藥인 純品을 使用하였다.

2. 藥物投與

體重 160 ± 10 g의 Sprague-Dowley male rat를 一定한 條件下에서 사육하였으며, 各 群 6마리로 하여 Table 1과 같은 dosing schedule로 藥物을 投與하였다. A群은 control 群으로 amygdalin 400 mg/kg, B群은 amygdalin 400 mg/kg과 cysteine 200 mg/kg, C群은 amygdalin 400 mg/kg과 cysteine 300 mg/kg, D群은 amygdalin 400 mg/kg과 streptomycin 10 mg/kg, E群은 amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg과 cysteine 200 mg/kg, 그리고 F群은 amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg과 cysteine 300 mg/kg을 1日 1回 30日間 各各 經口投與하였다.

Table 1. Dosing schedule of cysteine and streptomycin in rats orally administered amygdalin.

Groups	Amygdalin (mg/kg)	Cysteine	Streptomycin (mg/kg)
A	400	—	—
B	400	200	—
C	400	300	—
D	400	—	10
E	400	200	10
F	400	300	10

3. 生體計測

Cyanide 血中濃度를 測定하기 위한 採血 직후 各 群에 따라 體重을 측정하였으며, 그 後 各 臟器 즉 lung, liver, pancrease, heart 및 kidney를 automicro balance를 利用하여 秤量하였다.

4. Hematology 實驗

Hematocrit 測定은 hematocrit 用 원심분리관을 利用한 Heiden¹⁶⁾의 方法에 準하였고 hemoglobin은 血漿의 비중치로부터 구하는 Für¹⁷⁾의 方法으로, 적혈구와 백혈구는 hemocytometer를 使用한 Haug¹⁸⁾의 方法, 그리고 clotting time은 capillary tube를 使用한 Adelson등¹⁹⁾의 方法에 準하였다.

5. Blood chemistry 實驗

Blood urea nitroger 測定은 urea가 urease에 의해 生成되는 ammonia를 ammonium carbonate로 變化하여, phenol과 sodium hypochlorite와 反應하여 靑色을 形成하는 Berthelot 反應을 利用한 Fawcett등²⁰⁾의 方法, SGOT 測定은 기질액과 serum 일정량을 取하고, 發色시킨 다음 505 nm에서 各 液의 吸光度를 測定하는 Reitman등²¹⁾의 方法, serum creatinine 測定은 serum 일정량을 取하여 제단백 시킨 다음 blank 시약과 함께 520 nm에서 各 液의 吸光度를 測定한 Dubach등²²⁾의 方法, total bilirubin은 sample bilirubin을 diazo 化하고, sulfanilic acid와 作用시키므로써 나타나는 적자색을 比色定量하므로써 測定하는 Jendrassik 등²³⁾의 方法, 그리고 albumin 測定은 alkaline copper液과 만나면 암청색의 正色反應을 일으키는 biuret 反應에서 globulin을 침전시키므로써 測定하는 Sunderman등²⁴⁾의 方法에 準하였다.

6. Cyanide 血中濃度 測定

血液을 12時間 切食시킨 rat의 오른쪽 大腿動脈 (femoral artery)에서 최종 經口投與後 1時間 30分에 採血하였으며, cyanide 血중농도는 trichloroacetic acid와 0.1 N-NaOH를 일정량 넣은 시험관을 서로 연결한 다음 sample를 넣은 시험관에 aeration을 시키고, cyanide 分析用 시험관을 trichloroacetic acid, 브롬수, 비산 및 pyridinebenzidine mixture를 加한 다음 523 nm에서 吸光度를 測定한 Bruce등²⁵⁾의 方法에 準하였다.

實驗結果

1. Amygdalin 經口投與時 cysteine과 streptomycin이 rat의 臟器에 미친 影響

Amygdalin 經口投與時 cysteine과 streptomycin이 rat의 臟器에 미친 影響은 Table 2와 같다.

amygdalin 400 mg/kg만이 單獨投與된 control 群인 A群은 各 臟器의 무게가 減少되었고, 특히 폐 중량($0.56 \pm 0.05\%$)과 體重(22.00 ± 0.50 g)이 正常狀態(폐중량: $0.65 \pm 0.05\%$, 體重: 33.00 ± 3.00 g)에 비해 有意性($P < 0.05$)있는 減少를 나타

냈다. cysteine과 streptomycin의 併用投與群인 B, C, D, E와 F群에 있어서 heart, liver, kidney, pancrease 및 體重에 影響은 있었으나, 統計學的 有意性은 없었고, 다만 amygdalin 400 mg/kg과 cysteine 300 mg/kg이 併用投與된 C群($0.66 \pm 0.05\%$), amygdalin 400 mg/kg과 streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 200 mg/kg이 併用投與된 E群($0.65 \pm 0.06\%$), 그리고 amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg, 및 cysteine 300 mg/kg이 併用投與된 F群($0.64 \pm 0.05\%$)에 있어서 폐중량이 A群($0.56 \pm 0.05\%$)에 비해 有意性($P < 0.05$)있는 增加를 보였다.

Table 2. Effects of cysteine and streptomycin on the physical measurement in rats orally administered amygdalin.

Organs	Groups	Normal	A	B	C	D	E	F
Heart# ¹		0.40 ± 0.03	0.38 ± 0.04	0.38 ± 0.03	0.41 ± 0.03	0.40 ± 0.04	0.41 ± 0.03	0.41 ± 0.04
Lung		0.65 ± 0.05	$0.56 \pm 0.05^*$	0.60 ± 0.05	0.66 ± 0.05	0.64 ± 0.06	0.65 ± 0.06	0.64 ± 0.05
Liver		3.20 ± 0.30	2.71 ± 0.20	2.90 ± 0.20	3.10 ± 0.30	3.2 ± 0.20	3.10 ± 0.30	3.20 ± 0.20
Kidney		0.48 ± 0.03	0.44 ± 0.03	0.45 ± 0.04	0.46 ± 0.03	0.46 ± 0.04	0.45 ± 0.04	0.46 ± 0.03
Pancrease		0.31 ± 0.02	0.28 ± 0.03	0.30 ± 0.02	0.26 ± 0.03	0.27 ± 0.03	0.31 ± 0.02	0.32 ± 0.03
Body weight# ²		33.00 ± 3.00	$22.00 \pm 2.50^*$	24.00 ± 2.50	25.00 ± 3.00	24.00 ± 2.50	26.00 ± 3.00	27.00 ± 3.30

#₁: Ratio(%)=Organ weight (g)/Body weight (g)×100

#₂: Increase values (g)=Final weight (g)-Initial weight (g)

* : Significantly different from the normal ($P < 0.05$)

○: Significantly different from the A ($P < 0.05$)

A: Amygdalin alone, 400 mg/kg

B: Amygdalin 400 mg/kg and Cysteine 200 mg/kg

C: Amygdalin 400 mg/kg and Cysteine 300 mg/kg

D: Amygdalin 400 mg/kg and Streptomycin 10 mg/kg

E: Amygdalin 400 mg/kg, Streptomycin 10 mg/kg and Cysteine 200 mg/kg

F: Amygdalin 400 mg/kg, Streptomycin 10 mg/kg and Cysteine 300 mg/kg

2. Amygdalin 經口投與時 cysteine과 streptomycin이 rat의 hematology에 미친 影響

Amygdalin 經口投與時 cysteine과 streptomycin이 rat의 hematology에 미친 影響은 Table 3과 같다.

amygdalin 400 mg/kg이 單獨投與된 A群은 hematocrit($41.40 \pm 3.40\%$)와 hemoglobin($14.20 \pm 1.30\%$)이 正常狀態(hematocrit: $47.80 \pm 5.$

20%, hemoglobin: $17.60 \pm 1.90\%$)에 비해 有意性($P < 0.05$)있게 減少하였고, 혈액응고시간(6.50 ± 0.50 min)이 正常狀態(4.50 ± 0.50 min)보다 有意性($P < 0.05$)있게 延長되었다. 그리고 amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 200 mg/kg이 併用投與된 E群과, amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 300 mg/kg이 併用投與된 F群은 A群에 비해 hematocrit와 hemoglobin이 有意性($P < 0.05$)있게 增加하였으며

혈액응고시간이 有意性($P < 0.05$)있는 減少를 보였다.

또한 적혈구와 백혈구에 있어서는 cysteine과 streptomycin의 併用投與에 의한 有意性있는 影響은 없었다.

3. Amygdalin 經口投與時 cysteine과 streptomycin이 rat의 blood chemistry에 미친 影響

Amygdalin 經口投與時 cysteine과 streptomycin이 rat의 blood chemistry에 미친 影響은 Table 4와 같다.

amygdalin 400 mg/kg이 單獨投與된 A群은 SGOT(44.60 ± 3.35 unit)가 正常狀態(28.50 ± 2.84

unit)에 비해 有意性($P < 0.05$)있는 增加를, albumin 값(2.50 ± 0.28 g%)이 正常狀態(3.70 ± 0.35 g%)에 비해 有意性($P < 0.05$)있는 減少를 나타냈다. 그리고 blood urea nitrogen, serum creatinine concentration, total bilirubin 및 albumin 값은 cysteine과 streptomycin의 併用投與에 의해 有意性있는 影響을 받지 않았으며, 다만 amygdalin 400 mg/kg과 cysteine 300 mg/kg이 併用投與된 C群(36.80 ± 2.50 unit), amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 200 mg/kg이 併用投與된 E群(32.00 ± 3.01 unit), 그리고 amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 300 mg/kg이 併用投與된 F群(31.20 ± 2.80 unit)에 있어서 SGOT값이 A群

Table 3. Effect of cysteine and streptomycin on the hematology in rats orally administered amygdalin.

Kinds	Groups							
	Normal	A	B	C	D	E	F	
HCT (%)#	47.80 ± 5.20	$41.40 \pm 3.40^*$	45.50 ± 4.90	44.20 ± 4.50	45.40 ± 4.60	47.00 ± 4.20	48.00 ± 4.20	
HGB (%)	17.60 ± 1.90	$14.20 \pm 1.30^*$	14.80 ± 1.50	16.40 ± 1.50	15.2 ± 1.40	17.00 ± 1.40	17.80 ± 1.50	
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	5.45 ± 0.45	5.24 ± 0.52	5.30 ± 0.57	5.35 ± 0.54	5.35 ± 0.54	5.38 ± 0.54	5.40 ± 0.55	
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	8.69 ± 0.54	8.65 ± 0.57	8.55 ± 0.53	8.56 ± 0.52	8.70 ± 0.59	8.66 ± 0.60	8.75 ± 0.60	
Clotting Time (min)	4.50 ± 0.50	$6.50 \pm 0.50^*$	6.00 ± 0.60	5.50 ± 0.50	5.70 ± 0.40	5.00 ± 0.48	5.00 ± 0.50	

#: Mean value \pm S.E. of 6 experiments
 *: Significantly different from the normal ($P < 0.05$)
 ○: Significantly different from the A ($P < 0.05$)
 HCT: Hematocrit
 HGB: Hemoglobin

RBC: Red blood cell
 WBC: White blood cell

Table 4. Effects of cysteine and streptomycin on the blood chemistry in rats orally administered amygdalin.

Kinds	Groups							
	Normal	A	B	C	D	E	F	
BUN(mg%)	18.00 ± 1.66	19.80 ± 1.77	19.50 ± 1.98	19.00 ± 1.80	20.60 ± 0.22	19.40 ± 0.18	18.80 ± 0.18	
SGOT(unit)	28.00 ± 2.85	$44.60 \pm 3.35^*$	38.40 ± 3.24	36.80 ± 2.50	40.00 ± 3.32	32.00 ± 3.01	31.20 ± 2.80	
Serum creatinine Concentration (mg%)	0.85 ± 0.09	1.01 ± 0.11	0.96 ± 0.09	0.89 ± 0.08	1.11 ± 0.11	0.91 ± 0.09	0.86 ± 0.08	
Total bilirubin (mg%)	0.77 ± 0.08	0.85 ± 0.08	0.82 ± 0.07	0.84 ± 0.08	0.90 ± 0.09	0.82 ± 0.08	0.82 ± 0.07	
Albumin(g%)	3.70 ± 0.35	$2.50 \pm 0.28^*$	3.00 ± 0.32	3.10 ± 0.33	3.00 ± 0.31	3.20 ± 0.32	3.10 ± 0.33	

#: Mean value \pm S.E. of 6 experiments
 *: Significantly different from the normal ($P < 0.05$)
 ○: Significantly different from the A ($P < 0.05$)
 BUN: Blood urea nitrogen
 SGOT: Seru glutamate-oxaloacetate transaminase

(44.60 ± 3.55 unit)에 비해 有意性($P > 0.05$) 있는 減少를 나타냈다.

4. Amygdalin 經口投與時 cysteine과 streptomycin이 rat의 cyanide 血中濃도에 미친 影響

Amygdalin 經口投與時 cyteine과 streptomycin이 rat의 cyanide 血中濃도에 미친 影響은 Table 5와 같다. amygdalin 400 mg/kg이 單獨投與된 A群은 cyanide 血中濃도가 $2.80 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$ 인데 비해 cysteine과 streptomycin이 併用投與

된 B, C, 및 D군에 있어서 cyanide 血中濃도는 점차 減少되었으나, 有意性은 없었다. 다만 amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 Cysteine 200 mg/kg이 併用投與된 E群($2.00 \pm 0.18 \mu\text{g/ml}$)과 Amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 300 mg/kg이 併用投與된 F群($1.90 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$)이 A群($2.80 \pm 0.21 \mu\text{g/ml}$)에 비해 有意性($P < 0.05$) 있는 減少를 나타내므로써 cysteine과 streptomycin의 병용투여에 의한 cyanide 血中濃도가 有意性 있는 影響을 받았음을 알 수 있었다.

Table 5. Effects of cysteine and streptomycin on the blood cyanide concentration in rats orally administered amygdalin.

Groups	A	B	C	D	E	F
Blood concentration ($\mu\text{g/ml}$)	2.80 ± 0.21	2.50 ± 0.20	2.40 ± 0.19	2.40 ± 0.20	2.00 ± 0.18	1.90 ± 0.16

#: Mean value \pm S.E. of 6 experiments

○: Significantly different from the A ($P < 0.05$)

考 察

抗癌劑로서 오랫동안 쓰여진 amygdalin은 그의 經口投與에 의한 毒性 및 副作用때문에 많은 문제점을 가지고 있다. 따라서 癌治療에 있어서 amygdalin의 毒性減少를 위한 研究로서 rat에서 amygdalin 經口投與時 cysteine과 streptomycin의 併用投與가 各 臟器, hematology, blood chemistry 및 cyanide 血中濃도에 미친 影響을 檢討하였다. A群(amygdalin 400 mg/kg 單獨投與)은 폐중량과 體重, hematocrit, hemoglobin 및 albumin 값이 正常狀態에 비해 有意性($p < 0.05$) 있게 減少되었으며, 혈액응고시간과 SGOT값이 有意性($p < 0.05$) 있게 增加되었다. C群(amygdalin 400 mg/kg과 cysteine 300 mg/kg이 併用投與)에 있어서는 SGOT 값이 A群에 비해 有意性($p < 0.05$) 있는 減少를 나타냈다. 그리고 E群(amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 200 mg/kg)과 F群(amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 300 mg/kg)은 폐중량,

hematocrit 및 hemoglobin이 A群에 비해 有意性($p < 0.05$) 있게 增加되었으며, 혈액응고시간, SGOT 및 cyanide 血中濃도가 有意性($p < 0.05$) 있게 減少되었다.

이상의 結果를 考察해 보면 amygdalin 400 mg/kg의 單獨投與群인 A群은 cyanide 血中濃도를 有意性($p < 0.05$) 있게 增加시키므로써 그의 毒性에 의한 폐중량과 體重, hematocrit, hemoglobin, 혈액응고시간, SGOT 및 albumin 값등에 有意性 있는 影響을 주었다. 이와같은 結果는 rat에서 amygdalin投與時 cyanide毒性으로 40%의 死亡率을 나타냈다는 Khandekar등⁶⁾의 보고, dog에서 實驗하였을때 amygdalin投與에 의한 cyanide毒性으로 呼吸障害, 中樞神經系 및 心臟障害를 가져왔다는 Schmidt등⁸⁾의 보고의 結果와 同等하였으며, amygdalin 400 mg/kg과 cysteine 300 mg/kg이 併用投與된 C群, amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg과 cysteine 200 mg/kg이 併用投與된 E群, 그리고 amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg과 cysteine 200 mg/kg이 E群, 그리고 amygdalin 400 mg/kg, streptomycin

cin 10 mg/kg과 cysteine 300 mg/kg이 併用投與된 F群과 같이 cysteine을 併用投與한 경우는 SGOT 값이 A群에 비해 有意性($p < 0.05$)있게 회복되었는데, 이는 -SH기가 體內 吸收된 cyanide의 毒性을 解毒시켰음을 의미하는 것이며, 이와같은 結果는 유전적 素因을 가진 사람이나, 低 sulfa 함유 食物을 섭취한 사람에게 있어서 amygdalin 毒性이 增加한다는 Calabrese²⁶⁾의 보고, thiosulfate가 cyanide 毒性에 의한 기형아 出生의 방어 역할을 한다는 Willhite²⁷⁾의 보고등의 結果와 동등하였다.

또한 amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 200 mg/kg이 併用投與된 E群, amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 300 mg/kg이 併用投與된 F群과 같이 cysteine에 streptomycin이 併用投與된 경우 cyanide 血中濃도가 A群에 비해 有意性($p < 0.05$)있게 減少하였는데, 이는 amygdalin이 腸內 flora에 의해 分解되어 cyanide가 生成된다는 Moertel 등⁵⁾의 보고, amygdalin의 投與에 대한 腸內 flora의 역할에 관하여 實驗한 Carter 등⁷⁾의 보고에서와 같은 cyanide 分解生成 因子인 腸內 flora에 대해 streptomycin이 그의 活性을 억제하므로써 cyanide 吸收 減少에 의한 cyanide血中濃度 減少가 이루어졌음을 의미하고 있다. 여기에서 cysteine과 streptomycin을 各各 併用投與하였을 때에도 약간의 影響은 있었지만, cysteine과 streptomycin을 같이 併用投與하였을 때 有意性있는 cyanide 毒性의 減少效果가 있었음을 알 수 있었다. 따라서 amygdalin의 계속적인 經口投與에 의한 cyanide 毒性의 방지를 위해 cysteine과 streptomycin의 併用投與가 바람직하다고 思料되어진다.

結 論

Amygdalin의 지속적인 投與를 위해 그의 毒性과 副作用을 輕減시킬 目的으로 cysteine과 streptomycin의 併用投與를 試圖하였다. rat에서 amygdalin 經口投與時 cysteine과 streptomycin의 併用投與가 各 臟器, hematology, blood chemistry cyanide 血中濃도에 미친 結果는 다음과 같다.

1. Amygdalin 400 mg/kg의 單獨投與群에서 肺중량과 體重, hematocrit, hemoglobin 및 albumin 값이 正常群에 비해 有意性($p < 0.05$)있게 減少되었으며, 혈액응고시간, SGOT 및 cyanide 血中濃도가 有意性($p < 0.05$)있게 增加되었다.

2. Amygdalin 400 mg/kg과 cysteine 300 mg/kg의 併用投與群, amygdalin 400 mg/kg과 streptomycin 10 mg/kg의 併用投與群, amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 200 mg/kg의 併用投與群, 그리고 amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 300 mg/kg의 併用投與群에서 肺중량이 amygdalin 400 mg/kg의 併用投與群에 비해 有意性($p < 0.05$)있게 增加하였다.

3. Amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 200 mg/kg의 併用投與群과 amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 300 mg/kg의 併用投與群에서 hematocrit의 hemoglobin이 amygdalin 400 mg/kg의 單獨投與群에 비해서 有意性($p < 0.05$)있게 增加되었고, 혈액응고시간이 有意性($p < 0.05$)있는 減少를 나타냈다.

4. Amygdalin 400 mg/kg과 cysteine 300 mg/kg의 併用投與群, amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 200 mg/kg의 併用投與群, 그리고 amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 300 mg/kg의 併用投與群에서 SGOT값이 amygdalin 400 mg/kg의 單獨投與群에 비해 有意性($p < 0.05$)있게 減少되었다.

5. Amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 200 mg/kg의 併用投與群, 그리고 amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 300 mg/kg의 併用投與群에서 cyanide 血中濃도가 amygdalin 400 mg/kg의 單獨投與群에 비해 有意性($p < 0.05$)있게 減少되었다.

6. Amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 200 mg/kg의 併用投與群, 그리고 amygdalin 400 mg/kg, streptomycin 10 mg/kg 및 cysteine 300 mg/kg의 併用投與群에서 cyanide 血中濃도가 amygdalin 400 mg/kg의 單獨投與群에 비해 有意性($p < 0.05$)있게 減少되었다.

参 考 文 献

1. Gostomski, F.E.: The Effects OF amygdalin on the Krebs-2 carcinoma and adult and fetal dub(ICR)mice. The Catholic University of America. Biological studies, (1978)
2. Laster, W.R.: and Schabel F.M. Experimental studies of antitumor activity of amygdalin alone and in combination with β -glycosidase. *Cancer Chemother. Rep.*, **59**, 951 (1975)
3. Dorr, R.T.: The Current Status of Laetrile. *Annals of internal medicine*, **89**, 389 (1978)
4. Perry, I.H.: The Effect of prolonged cyanide treatment on body and tumor growth in rats. *Am. J. Cancer*, **25**, 592 (1935)
5. Moertel, C.G. Ames, M.M. Kovach, J.S. Moyer, J.P. Rubin, J.R. and Tinker, J.H.: A Pharmacologic and toxicological study of amygdalin, *JAMA*, **245**, 6 (1981)
6. Khandekar, J.D. and Edelman, H.: Studies of amygdalin toxicity in rodents, *JAMA*, **242**, 2, (1979)
7. Carter, J.H. Mclafferty, M.A. and Goldman, P.: Role of the gastrointestinal microflora in amygdalin induced toxicity. *Biochemical Pharmacology*, **29**, 301 (1980)
8. Schmidt, E.S. Newton, G.W. Sanders, S.M. Lewls, J.P. and Comn, E.E.: *Laetrile toxicity studies in dogs. JAMA*, **239**, 10 (1978)
9. Dorr, R.T. and Paxinos, J.: The Current status of laetrile. *Annals of Internal Medicine*, **89**, 389 (1978)
10. Claabrese, E.J.: Conjoint use of laetrile and megadoses of ascorbic acid in cancer treatment. *Medical Hypothesis*, **5**, 995 (1979)
11. Lea, M.A. and Koch, M.R.: Effect of cyanide, thiocyanate, and amygdalin on metabolite uptake in normal and neoplastic tissues of the rat. *J.N.C.I*, **63**, 5 (1979)
12. Ortega, J.A. and Creek, J.E.: *Acute cyanide poisoning following administration of laetrile enemas. The Journal of Pediatrics*, **93**, 1059 (1978)
13. Isom, G.E. and Way, J.L.: Effect of oxygen on cyanide in toxication. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **189**, 235 (1974)
14. Posner, M.A. Tobey, R.E. and Mcelroy, H.: Hydroxycobalamin therapy of cyanide in toxication in guinea pig. *Anesthesiology*, **44**, 157 (1976)
15. Shragg, T.A. Albertson, T.E. and Fisher, C.J.: Cyanide poisoning after bitter almond ingestion, *The Western Journal of Medicine*, **136**, 65 (1982)
16. Heiden, *Scand. Arch. Physiol.*, **2**, 135 (1980)
17. Für. J.: *Ther. d. Gegenw.*, **102**, 905 (1963)
18. Haug, H.: *Leitfaden der mikroskopischen Technik*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 179 (1959)
19. Adelson, E. and Crosly. W.H: *Acta Haemat.*, **18**, 281 (1957)
20. Fawcett J.K. and Scott J.E.: *J. Clin. Path.*, **13**, 156 (1960)
21. Reitman S. and Frankel S.: *Amer. J. Clin. Path.* **28**, 56 (1957)
22. Dubach U.C. and Schmid P.: *Klin. Wschr.*, **45**, 621 (1967)
23. Jendrassik L. and Gróf P: *Biochem. Zschr.*, **297**, 81 (1938)
24. Sunderman F.W. et al: *Amer. J. Clin. Path.*, **30**, 112 (1958)
25. Bruce, R.B. Howard, J.W. and Hanzal, R.F.: Determination of cyanide, thiocyanate, and alpha-hydroxynitriles in plasma or serum. *Analytical Chemistry*, **27**, 8 (1955)
26. Calabrese, E.J.: Possible adverse side effect from treatment with laetrile. *Medical Hypothesis*, **5**, 1045 (1979)
27. Willhite C.C.: Congenital malformations induced by laetrile. *Science*, **215**, 19 (1982)