

## 扶正生津湯이 放射線 照射 副作用에 미치는 影響

金鍾吳\*, 趙鍾寬\*\*

### I. 緒 論

西洋醫學의 癌 治療 方法으로는 手術, 放射線治療, 化學療法, 免疫療法 등이 있는데<sup>1,2)</sup>. 그 중 放射線 治療는 免疫 機能 低下로 因한 感染症의 發生과 消化器 및 骨髓抑制등의 副作用이 問題點으로 대두되고 있어<sup>2,3)</sup> 正常組織을 保護하면서 副作用을 最小化하고자 하는 研究가 활발히 進行되고 있다<sup>4-11)</sup>.

韓醫學에서 癌과 관련된 내용은 B.C 3世紀 頃에 著述된 內經에 石瘕, 腸覃, 積聚 등<sup>12)</sup>으로 記錄된 이래 歷代醫書에서는 癥瘕, 鼓脹, 瘤病, 疝瘕, 癰疽, 癭瘤, 痞塊, 血蠱, 反胃, 噎膈, 乳巖, 石疽, 石癰 등<sup>13-20)</sup>으로 多樣하게 表現되어 나 름대로의 原因 및 治療法들이 제시되고 있다.

放射線 照射에 의한 副作用은 韓醫學的으로 는 “火熱毒邪”로 인한 津液과 氣血의 損傷 및 脾胃, 肝腎 機能 失調<sup>14,21,22)</sup>로 보고 清熱解毒, 生津潤燥, 養補氣血, 健脾和胃, 滋補肝腎, 活血化瘀 등의 治療法을 活用하고 있다<sup>13,21-30)</sup>.

放射線療法과 韓方藥物 併用に 關한 研究를 살펴보면 李 등<sup>31)</sup>은 補中益氣湯과 四六湯으로 放射線 照射 後의 脾臟細胞 增殖效果를 觀察 하였으며, 金<sup>32)</sup>은 加味地黃湯, 加味四君子湯, 加味君子地黃湯으로 脾臟 免疫細胞 變化와

jejunum의 組織學的 變化를 觀察하여 放射線 副作用 減少效果를 報告하였다. 이외에 十全大補湯<sup>26,33)</sup>, 芍藥甘草湯<sup>26)</sup>, 小柴胡湯<sup>26,33)</sup>, 扶正解毒沖劑<sup>21)</sup>, 補中益氣湯<sup>31,34)</sup>, 歸脾湯<sup>35)</sup>, 人參養榮湯<sup>34)</sup>, 扶正增效方<sup>36,37)</sup>, 希力新沖劑<sup>21)</sup> 등의 藥物에 依한 放射線 副作用 減少와 治療效果 增進作用이 報告되어 있다.

扶正生津湯은 大田大學校 附屬 韓方病院 癌 크리닉에서 放射線 治療시에 나타나는 各種 副作用 減少를 目的으로 活用되고 있는 放射線 1號方<sup>38)</sup>에 補氣의 目的으로 黃芪를 增量한 것으로, 沙蔘麥門冬湯을 基本方으로 石斛, 枸杞子, 黃芪, 鷄血藤, 紅花, 竹茹, 砂仁 등이 加味된 處方이다.

이에 著者는 扶正生津湯의 放射線 副作用 減少效果를 檢證하기 爲하여 血液變化, 免疫細胞 類型에 미치는 效果, duodenum, jejunum, ileum의 組織學的 變化 등을 測定해 본 結果 有意性 있는 結論을 얻었기에 報告하는 바이다.

### II. 實 驗

#### 1. 材 料

##### 1) 藥 材

本 實驗에 使用한 藥材는 大田大學校 附屬 韓方病院에서 購入한 後 精選하여 使用하였으 며, 處方은 大田大學校 附屬 韓方病院 處方集

\* 동국대학교 한의과대학 내과학교실

\*\* 대전대학교 한의과대학 내과학교실

38)에 준하였고 1貼의 內容과 用量은 다음과 같다.

Prescription of Bujeongsaengjintang(BST)

韓 藥	生 藥 名	用量(g)
黃 芪	Astragali Radix	8.0
沙 蔘	Adenophorae Radix	4.0
白 朮	Atractylodis macrocephalae Rhizoma	4.0
鷄血藤	Spatholobi Caulis	4.0
枸杞子	Lycii Fructus	4.0
天花粉	Trichosanthis Radix	4.0
麥門冬	Liriois Tuber	4.0
石 斛	Dendrobii Herba	4.0
麥芽炒	Hordei Fructus Germinatus	4.0
鷄內金	Galli stomachichum Corium	4.0
川 芎	Cnidii Rhizoma	4.0
紅 花	Carthami Flos	2.0
砂 仁	Amomi Fructus	2.0
竹 茹	Bambusae caulis in Taeniam	2.0
大 棗	Jujubae Fructus	8.0
Total amounts		62.0

## 2) 動物

動物은 4주령의 ICR(International Cancer Research, U.S.A.) 및 Balb/C 雄性 생쥐를 韓國化學研究所에서 공급받아 實驗當日까지 固形飼料(항생제 무첨가, 삼양사료 Co.)와 물을 충분히 供給하고 室溫 22±2℃를 계속 維持하면서 2주일간 實驗室 環境에 適應시킨 後 實驗에 使用하였다.

## 3) 試藥 및 機器

試藥은 RPMI 1640, fetal bovine serum (FBS), dulbecco's phosphate buffered saline (DPBS-A), glycerol, bromophenol blue, Tris base, boric acid, EDTA, agaroses, 3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyl-tetrazoliumbromide (MTT), sodium hydroxide, formaldehyde, lysophosphatidic acid, trypan blue, phenol red, sodium azide 및 isopropanol 등은 Sigma 제품, ethanol, HCl은

Merck 제품, sodium bicarbonate는 Gibco 제품을 각각 사용하였다.

機器는 CO<sub>2</sub> incubator (Vision scientific Co., Model VS-9108 MS), clean bench (Vision scientific Co., KMC-14001), centri-fuge (Beckman Co.,GS-6R), inverted microscope (Nikon Co, Japan), bright microscope (UFX-DX, Nikon), Liner accelerator(Varian Co, U.S.A.), ELISA-reader (Emax, U.S.A.), FACScan(Becton dickin son, U.S.A.), rotary vaccum evaporator (Büchi 461), autoclave (Hirayama, Japan), micro-pipet (Gilson, U.S.A.), autostill WG25 (Japan), camera(601S, Nikon) 및 syringe filter (0.25um, Falcon)등을 使用하였다.

## 2. 方法

### 1) 檢液의 製造

扶正生津湯 5貼 分量(310g)을 각각 3000ml round flask에 蒸溜水 2000ml와 함께 넣은 다음 冷却器를 附着시키고 2時間 동안 加熱하여 濾過한 濾液을 rotary vaccum evaporator(Büchi 461)에서 減壓 濃縮하였고, 이 round flask를 -84℃ deep freezer(Sanyo, Japan)에서 24시간 동안 放置하고 freeze dryer(Eyela, Japan)로 12시간을 凍結 乾燥하여 87.9g의 粉末을 얻어, 檢液으로 製造하여 使用하였다. 動物 實驗時에는 生理食鹽水에 溶解시켜 使用하였으며, 細胞 毒性 實驗時에는 RPMI 1640 free medium에 溶解시켜 syringe filter (0.25µm, Falcon)로 濾過하여 使用하였다.

### 2) 放射線 照射

원위가 움직이지 않게 제작된 아크릴상자에 넣어 고정시키고, 放射線은 線形加速기(liner accelerator, Varian Co, U.S.A.) 6MV-X선을 使用하였으며, 조사야(field size)는 35cm×35cm, source-surface-distance(SSD)는 100cm 거리로 하였다. 6MV-X선은 皮下 1.5cm 깊이에서 최

대선량(build-up)이 형성됨으로 아크릴상자 前·後面에 1.5cm 두께의 人體組織 등가물질인 bolus를 부착하여 쥐 表面에 均一하게 照射되도록 하였다. 放射線 照射量의 決定은 放射線의 露出에 의해서 細胞의 壞死가 심하지 않아 染色體異狀 및 SCE를 가장 잘 觀察할 수 있는 것으로 보고된 선량 범위로 50cGy~500cGy에서 癌治療 目的 등으로 가장 많이 사용되는 200cGy를 基準으로 하였고 반복적으로 전신 조사됨을 고려하여 선정하였다. 放射線은 대항 2문 조사로 각각 20cGy, 40cGy, 60cGy를 全身 照射하였으며, 이때 선량률(dose-rate)는 3cGy/min이다.

#### 3) 白血球數, 血小板數 및 赤血球數에 미치는 影響 測定

Balb/C 8마리를 1군으로 하여 放射線 照射 前 3日과 照射 後 3日間 檢液(46.8mg/20g/day)을 생리식염수 0.2ml에 녹여 zonde를 이용하여 經口投與 後 Balb/C를 pentothal sodium(30mg/kg, 중외제약)으로 마취하고 미리 heparin이 들어있는 1회용 주사기(23G×1¼, Samwoo Co.)로 심장 천자하여 혈액을 채취하고 血小板數, 白血球數, 赤血球數를 Finio法<sup>39)</sup>에 準하여 Minos-ST로 測定하였다.

#### 4) FACS에 의한 脾臟 免疫細胞 變化測定

##### (1) 脾臟 淋巴球 懸濁液 造製

Balb/C 8마리를 1군으로 하여 放射線 照射 前 3日과 照射 後 3日間 檢液(46.8mg/20g/day)을 생리식염수 0.2ml에 녹여 zonde를 이용하여 經口投與 後 Balb/C를 cervical dislocation으로 致死시킨 후 脾臟을 摘出하여 脾臟 淋巴球 懸濁液을 製造하였다. 細胞 處理 및 螢光染色 用 緩衝液으로는  $Ca^{2+}$ 과  $Mg^{2+}$ 이 들어 있지 않은 staining buffer를 사용하였다. 摘出한 脾臟을 100 mesh(sigma)에 올려놓고 주사기 피스톤 뒷부분으로 가볍게 문질러 組織을 粉碎하였다. 15ml conical tube(Becton dickinson,

U.S.A.)에 옮겨 약 5분간 放置하여 組織 덩어리를 沈澱시킨 후 上層液을 取해 3회 洗滌하고 0.83%  $NH_4Cl$  溶液을 넣고 37°C에서 5분간 incubation시켜 赤血球를 溶血시켰다. 다시 2회 洗滌하고 RPMI 1640-10% FBS(Sigma)로  $5 \times 10^6$  cells/ml가 되도록 稀釋하였다(Scheme 1).

##### (2) 免疫 螢光染色(immunofluorescence staining)

免疫 螢光染色은 全 過程을 0~4°C에서 실시하였고, 배양한 비장 세포를 회수하여 PBS로 3회 세척한 후 5ml FACS tube (Becton Dickinson, U.S.A.)에 0.3ml의 staining buffer를 넣고 vortex한 후 원심분리(1300rpm, 5min)하였다. 각각의 1차 항체 culture suspension을 100µl 씩을 5ml FACS tube에 넣고 vortex한 후 40분간 얼음에서 반응시켰다. 사용한 1차 항체는 3회 세척 후, fluorescein isothiocyanate (FITC)-conjugated goat anti-rat Ig F(ab)<sub>2</sub> fragment 1:100 (Tago, U.S.A.) 희석액 50µl을 가하여 40분간 반응시키고, 3회 세척 후 0.3ml staining buffer를 넣고 vortex한 후 FACScan(Becton dickinson, U.S.A.)으로 분석하였다(Table 1, Scheme 2).

##### (3) 免疫細胞 分析

염색이 완료된 세포들을 0.3ml의 staining buffer에 부유시켜 FACS-can (Becton dickinson, U.S.A.)를 이용하여 분석하였다. 검액당 5000개의 세포에 대하여 list mode로 자료를 취합하였으며, consort 30 프로그램을 이용하여 분석하였다. data의 분석은 forward scatter (FSC)와 side scatter(SSC)의 dual parameter를 이용한 dot plot상에서 전체 비장세포와 small lymphocyte 영역 및 lymphoblast 영역을 구분하여 그 중의 B cell, CD4<sup>+</sup>, T cell 그리고 Mac-1<sup>+</sup> cell의 비율(gated,%)을 산출하였다.

##### 5) 放射線 照射 後 duodenum, jejunum, ileum 組織變化

Balb/C 8마리를 1군으로 하여 實驗群은 放射線 照射 前 3일과 照射 後 3일간 檢液(28.13 mg/20g/day)을 생리식염수 0.2ml에 녹여 zonde 를 이용하여 經口投與하였고, 對照群은 生理食鹽水를 經口投與한 후 Balb/C 생쥐를 14일째 犧牲시켜 복강을 開腹 후 空腸의 中間 部位를 選擇하여 摘出하였으며, 生理的 食鹽水(0.9%)로 水洗한 후 10% 中性 완충 포르말린(NBF)에 48시간 동안 固定하였고 12시간동안 水洗한 후 脫水過程을 거쳐 파라핀에 포매하였다. 組織切片機(Reichert Jung)를 이용하여 포매된 組織을 5 $\mu$ m 두께로 자르고 젤라틴이 입혀진 슬라이드에 附着시켰으며, 이를 35 $^{\circ}$ C 슬라이드 乾燥器에서 12時間 乾燥시킨 후 一般의 H-E 染色法으로 染色하였고, 제작된 슬라이드를 光學顯微鏡으로 觀察하였다.

Table 1. Monoclonal antibody used for immunofluorescence staining

Immune cell types	Markers	Monoclonal antibody
T cells	Thy1,2	J1j.10
helper T cells	CD4	G.K.1.5
B cells	CD23	J11d.2
Macrophages	CD11b	M1/70
Second antibody	F(ab) <sub>2</sub> FITC- goat anti rat Ig (Tago)	

Scheme 1. Preparation of splenic leukocyte suspension

Balb/C mouse  
 | Sacrifice of mouse by cervical dislocation  
 | Excise the spleen out  
 Spleen  
 | Transfer onto a prewetted 100 mesh stainless-steel screen  
 | Cut into pieces  
 | Squeeze through the screen  
 | Transfer to a 15 ml conical tube

Keep it for 5 min on ice  
 Take the upper layer  
 Wash 3 times with buffer (PBS w/o Ca<sup>2+</sup>&Mg<sup>2+</sup>)  
 Hemolysis with 0.83 % NH<sub>4</sub>Cl  
 Adjust the cell concentration to 5x10<sup>6</sup> cells/ml in 10% FBS-RPMI 1640  
 Splenic Leukocyte suspension

Scheme 2. Staining with fluorescein conjugated antibody

Cell culture

Pool the cells into 5 ml tube  
 Wash 3 times with the staining buffer  
 Resuspend in 0.3ml of the staining buffer

Cell suspension (100 $\mu$ l)

Add 80 $\mu$ l of the primary Ab  
 Incubate for 40 min  
 Wash 3 times with the staining buffer

mAb-bound cells

Add 50 $\mu$ l of F(ab)<sub>2</sub> fragment of FITC-conjugated goat anti-rat Ig  
 Incubate for 40min on ice  
 Wash 3 times with the staining buffer  
 Resuspend in 0.3ml of staining buffer

IF-stained cell

### III. 成 績

#### 1. 白血球數, 血小板數 및 赤血球數에 미치는 影響

正常群의 白血球數, 血小板數 및 赤血球數는 각각 4.51 $\pm$ 0.12(10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), 596.91 $\pm$  24.82(10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), 7.89 $\pm$ 0.45(10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup>)인데 比해서 放射線 照射 後 Balb/C의 白血球數, 血小板數 및 赤血球數는

各各  $0.32 \pm 0.07(10^3/mm^3)$ ,  $200.72 \pm 23.95(10^3/mm^3)$  와  $7.09 \pm 0.16(10^6/mm^3)$ 으로 正常群에 比하여 현저히 減少하였는데, 扶正生津湯을 投與한 實驗群의 경우는  $0.96 \pm 0.16(10^3/mm^3)$ ,  $503.00 \pm 29.16(10^3/mm^3)$ 과  $7.64 \pm 0.24(10^6/mm^3)$ 로 현저히 減少된 對照群에 比하여 白血球數( $P < 0.01$ ), 血小板數( $P < 0.001$ ) 및 赤血球數( $P < 0.05$ )에 對해서 有意性있는 增加效果를 나타내었다(Fig. 1~3).

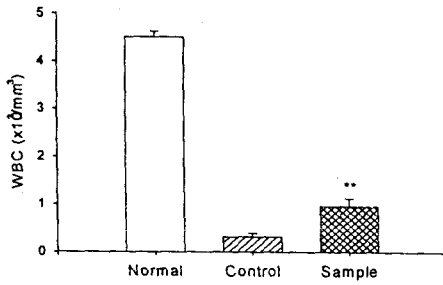


Fig. 1. The effects of BST on the number of white blood cell of Balb/c mice after irradiation.

Control : Saline treated group.  
Sample : BST(46.8mg/20g/day) treated group.  
Statistically significant value compared with control data (\*\*:  $P < 0.01$ ).

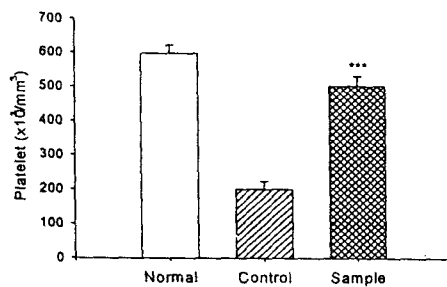


Fig. 2. The effects of BST on the number of platelet of Balb/c mice after irradiation.

Control : Saline treated group.

Sample : BST(46.8mg/20g/day) treated group.  
Statistically significant value compared with control data (\*\*\*:  $P < 0.001$ ).

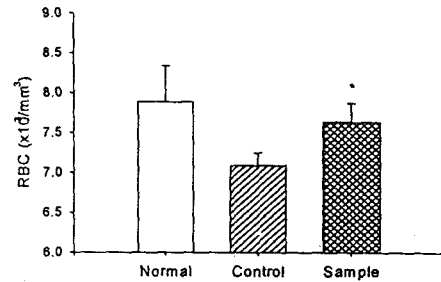


Fig. 3. Table 10. The effects of BST on the number of red blood cell of Balb/c mice after irradiation.

Control : Saline treated group.  
Sample : BST(46.8mg/20g/day) treated group.  
Statistically significant value compared with control data (\*:  $P < 0.05$ ).

## 2. 脾臟 免疫細胞에 미치는 效果

40cGy 放射線 照射 前後 3日間 檢液을 經口 投與한 後 脾臟內의 免疫細胞 變化를 調査한 結果, 대부분의 免疫 細胞가 放射線으로 인하여 細胞數가 크게 減少하여 cell event %가 正常群에 比하여 크게 減少하였다.

먼저 T cell 에서 population 變化는 正常群, 對照群 및 扶正生津湯을 投與한 實驗群이 各各  $5.16 \pm 0.05$ ,  $0.04 \pm 0.01$ ,  $0.20 \pm 0.03\%$ 로 나타나 對照群에 比해 有意性( $P < 0.001$ ) 있게 증가하였다(Fig. 4).

T helper cell 變化에서는 positive cell 比率이 各各  $6.54 \pm 0.02$ ,  $0.12 \pm 0.01$ ,  $0.50 \pm 0.04\%$ 로 나타나 對照群에 比해 有意性( $P < 0.001$ ) 있게 증가하였다( Fig. 5).

B cell 變化에서는 positive cell 比率이 各各  $51.17 \pm 3.12$ ,  $0.10 \pm 0.02$ ,  $0.10 \pm 0.02\%$ 로 나타났다.

Macrophage 變化에서는 positive cell 比率이 각각  $44.40 \pm 1.21$ ,  $0.05 \pm 0.006$ ,  $2.50 \pm 0.03\%$ 로 나타나 대조군에 비해 유의성( $P < 0.001$ ) 있게 증가하였다(Fig. 6).

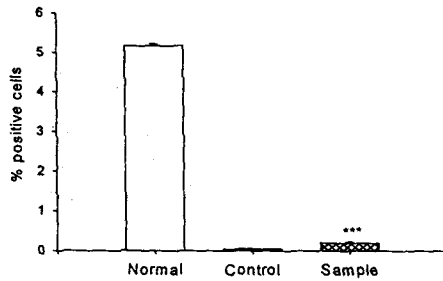


Fig. 4. The FACS effects of BST on T cells of spleen of Balb/C mice after irradiation.

Control : Saline treated group.  
Sample : BST(46.8mg/20g/day) treated group.  
Statistically significant value compared with control data (\*\*\*:  $P < 0.001$ ).

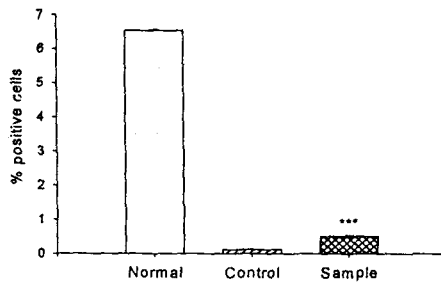


Fig. 5. The FACS effects of BST on T helper cells of spleen of Balb/C mice after irradiation.

Control : Saline treated group.  
Sample : BST(46.8mg/20g/day) treated group.  
Statistically significant value compared with control data (\*\*\*:  $P < 0.001$ ).

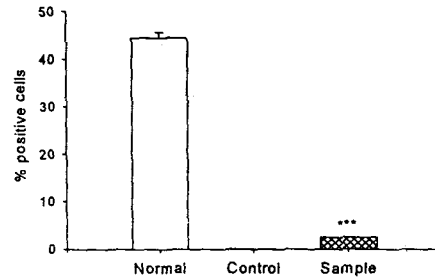


Fig. 6. The FACS effects of BST on macrophage of spleen of Balb/C mice after irradiation.

Control : Saline treated group.  
Sample : BST(46.8mg/20g/day) treated group.  
Statistically significant value compared with control data (\*\*\*:  $P < 0.001$ ).

### 3. duodenum, jejunum, ileum의 組織學的 變化

放射線 照射 程度를 決定하기 위하여 照射 10日 後 實施한 jejunum 組織檢査에서 20, 40, 60cGy 照射 實驗群은 모두 正常群에 比하여 jejunum villi의 脫落이 나타났고, 특히 40, 60cGy에서 jejunum villi의 fusion이 이루어지면서 異狀的인 肥厚 形態가 나타나고 villi 數가 크게 減少하였다(Fig. 9).

이에 40cGy를 實驗 放射線量으로 정한 후 實驗을 實施하였는데 duodenum, jejunum 및 ileum 組織檢査에서 正常群의 crypt값은 각각  $40.03 \pm 3.74$ ,  $36.17 \pm 3.15$ ,  $32.12 \pm 2.87$ 개였는데 比하여 40cGy 照射 前後 3日間 生理食鹽水만 經口投與한 對照群의 crypt값은 각각  $19.75 \pm 1.11$ ,  $15.75 \pm 1.93$ ,  $13.20 \pm 1.88$ 개로써 모두 正常群에 比하여 현저한 脫落이 나타났다. 照射 前後 3日間 生理食鹽水에 檢液을 녹여 經口投與한 實驗群에서는 crypt값이 각각  $17.80 \pm 1.88$ ,  $26.67 \pm 1.65$ ,  $22.83 \pm 1.87$ 개로써 duodenum을 제외한 jejunum 및 ileum의 경우 脫落이 相對的

으로 각각 유의성( $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$ ) 있게 감소하였다. 또한 對照群에서 上皮細胞의 核 運과 이 뚜렷하지 못하고 核消失이 일어난 반면 實驗群은 이에 비해 뚜렷한 核 運과를 觀察할 수 있었다(Fig. 7~8, 10~12).

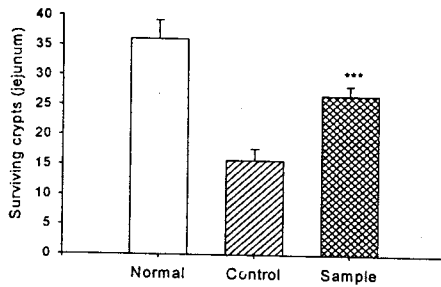


Fig. 7. Proliferating crypt counts of jejunum of Balb/C mice after 40cGy irradiation.

Control : Saline treated group.  
 Sample : BST(46.8mg/20g/day) treated group.  
 Statistically significant value compared with control data (\*\*\*:  $P < 0.001$ ).

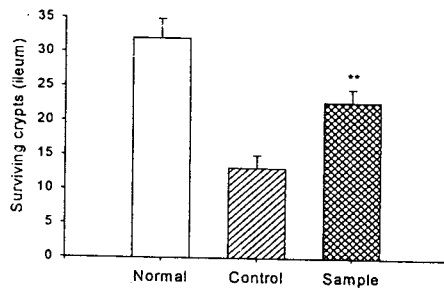


Fig. 8. Proliferating crypt counts of ileum of Balb/C mice after 40cGy irradiation.

Control : Saline treated group.  
 Sample : BST(46.8mg/20g/day) treated group.  
 Statistically significant value compared with control data (\*\*:  $P < 0.01$ ).

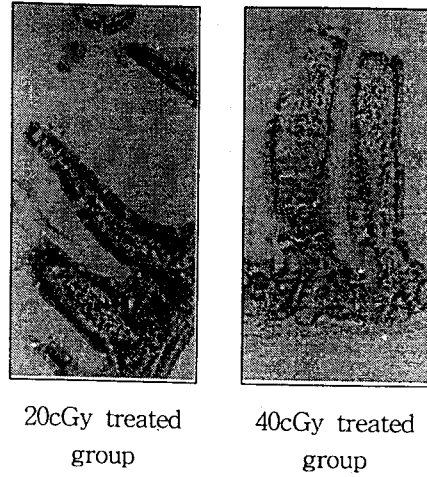
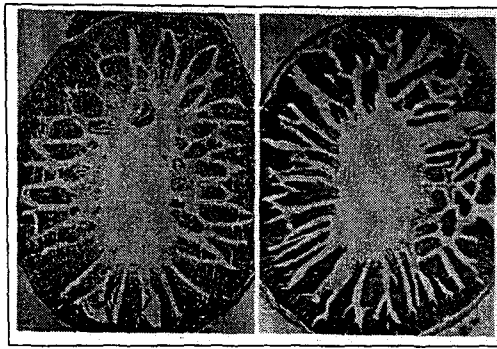
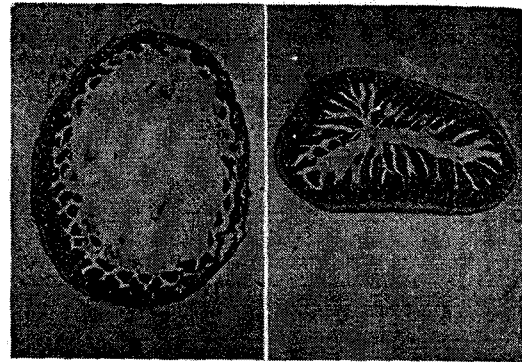


Fig. 9. Histological change of jejunum of Balb/C mouse after 40cGy irradiation.



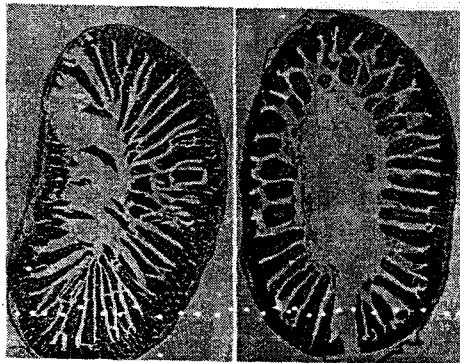
Control group    Sample group

Fig. 10. Histological change of duodenum of Balb\C mouse after 40cGy irradiation.



Control group    Sample group

Fig. 12. Histological change of ileum of Balb\C mouse after 40cGy irradiation.



Control group    Sample group

Fig. 11. Histological change of jejunum of Balb\C mouse after 40cGy irradiation.

#### IV. 考 察

腫瘍은 個體를 構成하는 正常細胞가 여러 가지 刺戟에 의하여 遺傳子의 形質轉換이 發生한 結果, 細胞의 形態學, 生物學, 化學, 物理學, 免疫學的 行動이 變換 形質細胞가 遺傳的으로 代를 이어 無節制한 增殖을 함으로써 形成된 形質細胞集團을 뜻하며, 이를 構成하는 細胞의 形態와 行動樣態에 따라 良性腫瘍과 惡性腫瘍으로 구분하는데, 그 중 惡性腫瘍을 癌이라 한다<sup>40)</sup>. 癌細胞는 腫瘍이 發生한 部位에서의 局所 浸潤能力과 遠隔部位로의 轉移能力을 同時에 가지고 있어서 全身 各 臟器나 組織에 轉移所를 만들어 癌患者를 死亡에 이르게 한다<sup>41)</sup>.

西洋醫學에서 癌 治療에는 外科的 手術療法, 放射線療法, 化學療法 및 免疫療法 등을 활용하고 있다. 手術療法은 轉移된 腫瘍의 治療가 不可能하며, 化學療法은 全身的 轉移에 좋은 治療法이 되나 化學藥劑의 腫瘍에 대한 選擇性, 正常 細胞에 대한 毒性 作用의 問題點이



있어 여러 가지 副作用과 合併症이 나타나고 있으며, 免疫療法은 正常 生體內에 이미 存在하는 免疫反應을 이용하여 組織의 損傷을 최소화하는 새로운 治療技法으로서 뚜렷한 治療成績을 거두지 못하고 있으나 效果를 增進시키기 위한 새로운 試圖들이 進行되고 있다.<sup>1,2)</sup>

放射線 治療는 惡性腫瘍 患者의 治療에서 局所的인 腫瘍 除去 方法으로 널리 이용되고 있으며, 그 役割이 점차 확대되면서 放射線 治療에 의한 副作用과 患者의 耐性에 대한 관심이 증가하고 있다.<sup>2,8)</sup> 특히, 白血球數의 減少에 의한 免疫機能의 低下는 感染症 發生의 우려가 있어 放射線 治療의 期間을 延長시키거나 예정하였던 治療를 마치지 못하는 경우가 發生한다.<sup>8,42)</sup> 그리고, 放射線 治療에 의해 發生한 免疫機能의 감소가 內部 臟器로의 轉移를 증가시킬 수 있다.<sup>43)</sup> 따라서 이러한 放射線療法의 副作用으로부터 正常組織을 保護하는 放射線 防禦劑에 대한 研究가 활발히 進行되고 있다.<sup>4-11)</sup> 또한 惡性 腫瘍에서 低酸素細胞의 比率이 10~15% 정도인 것으로 알려져 있는데, 이러한 低酸素細胞의 存在가 放射線 治療後 局所 再發의 主된 原因으로 보고있다.<sup>44,45)</sup> 低酸素細胞의 放射線에 對한 感受性を 높이기 위한 方法으로는 高壓酸素療法, 高LET放射線 治療法, 溫熱治療法, 低酸素細胞 敏感劑療法 등이 있으나 臨床에 適用하기 위해서는 아직 해결해야 할 여러 問題點이 남아 있다.<sup>5)</sup>

放射線은 韓醫學의으로 “火熱毒邪”의 特性이 있으며, 放射線 治療는 體內에 熱毒過盛을 誘發하여 津液이 損傷되고 氣血이 損傷되어 脾胃의 功能이 失調하며, 肝腎이 虧損하게 된다.<sup>14,21,22)</sup> 따라서 放射線療法에 의한 副作用의 治療原則은 주로 淸熱解毒, 生津潤燥, 涼補氣血, 健脾和胃, 滋補肝腎, 活血化癥法 등을 活用하고 있다.<sup>14,21-30)</sup>

放射線療法과 관련된 最近의 臨床研究를 살펴보면, 放射線治療와 韓藥의 併用 治療時 生存率 增加<sup>22)</sup>, 扶正解毒沖劑의 放射線治療 完成率 增加<sup>21)</sup>, 當歸補血湯의 骨髓抑制 副作用 輕

減<sup>23)</sup>, 龍東魚膠丸의 免疫機能 增強<sup>24)</sup>, 扶正增效方의 腫塊 消退率 增加<sup>36)</sup> 등의 效果가 있는 것으로 報告되었다. 實驗的 研究로는 十全大補湯<sup>26,33)</sup>, 芍藥甘草湯<sup>26)</sup>, 小柴胡湯<sup>26,33)</sup>, 扶正解毒沖劑<sup>21)</sup>, 補中益氣湯<sup>31,33)</sup>, 歸脾湯<sup>35)</sup>, 人參養榮湯<sup>33)</sup> 등이 放射線 照射 減毒作用에 效果가 있고, 扶正增效方<sup>36,37)</sup>, 希力新沖劑<sup>21)</sup> 등은 放射線 照射 增敏作用에 效果가 있는 것으로 報告되었다. 國內에서 李<sup>46)</sup>는 數種의 韓藥劑가 生쥐의 骨髓 및 脾臟細胞의 造血促進과 放射線 防禦에 미치는 影響을 報告하였고, 李<sup>47)</sup>는 鹿茸, 黃芪, 當歸水鍼, 鄭<sup>48)</sup>은 魚腥草藥針 등이 放射線 照射에 의한 免疫機能 低下에 미치는 影響을 報告하였고, 李 등<sup>31)</sup>은 補中益氣湯과 四六湯의 放射線 照射後 *in vitro*에서 마우스의 脾臟細胞 增殖效果를 觀察하였으며, 申<sup>32)</sup>은 加味地黃湯, 加味四君子湯, 加味君子地黃湯의 脾臟 免疫細胞 變化와 jejunum의 組織學的 變化를 觀察하여 放射線 副作用 減少效果를 報告하였다. 그리고, 이에 대한 韓藥劑의 研究는 扶正培本을 爲主로 人體의 免疫機能 改善과 造血機能을 促進시키는 放射線 副作用의 減毒作用에 對한 研究<sup>21-25,30)</sup>와 活血化癥藥으로 微循環 改善과 血流量을 增加시키는 放射線 增敏作用에 對한 研究<sup>36,37)</sup>가 試圖되고 있다.

扶正生津湯은 大田大學校 附屬 韓方病院 癌 크리닉에서 放射線 治療시에 나타나는 各種 副作用 減少를 目的으로 活用되고 있는 放射線 1號方<sup>38)</sup>에 補氣의 目的으로 黃芪를 增量한 것으로, 沙蔘麥門冬湯을 基本方으로 石斛, 枸杞子, 黃芪, 鷄血藤, 紅花, 竹茹, 砂仁 등이 加味된 處方이다.

이에 著者는 扶正生津湯의 放射線 照射 副作用 減少效果를 檢證하기 爲하여 本 實驗을 試圖하였다.

放射線 照射時 造血器官은 人體內에서 가장 敏感한 臟器中의 하나로 알려져 있으며 放射線 照射로 인한 末梢 血液內 淋巴球 減少는 免疫抑制를 惹起시킬 수 있다. 또한 免疫缺損

은 癌 患者에 있어 治療反應과 豫候에 影響을 미치는 것으로 알려져 있다<sup>8,11,42,49-53</sup>.

腫瘍免疫에서 主 役割은 T 림프구 細胞에 의한 細胞性 免疫反應으로 알려져 있다. 림프구는 末梢血液 白血球中 正常에서는 약 20%를 차지하며 機能上 대개 T 림프구, B 림프구 및 null 細胞로 分類하고 있다<sup>54</sup>. 放射線治療가 림프구 數의 減少를 招來하고 T 림프구의 機能을 低下시키는 것은 이미 밝혀져 있는데, 人體에서도 放射線에 依하여 T 림프구 數의 유의한 減少가 報告되고 있으며 특히 T 세포 아형중에서 많은 비중을 차지하고 있는 助力誘發 T 細胞와 抑制誘發 T細胞가 影響을 받는다<sup>55</sup>.

脾臟은 생쥐와 기타 動物에서 造血機能(hematopoiesis)의 主要 部位이며, 免疫細胞를 위주로 한 血球와 血小板의 貯藏器官으로 알려져 있다<sup>56</sup>. 사람에 있어서는 成人의 경우 造血機能이 대부분 骨髓에서 일어나지만, 胎兒期 때나 骨髓의 非正常的 擴張에 의한 疾患의 경우 脾臟에서도 造血作用이 일어난다<sup>56</sup>. 이러한 까닭에 實驗動物에서의 脾臟은 免疫機能과 造血機能의 實驗材料로서 適切하게 여겨지고 있다. 따라서, 本 實驗에서는 流細胞分析(FAC Scan)에 의한 脾臟內의 免疫細胞 變化를 觀察한 결과 大部分의 免疫細胞가 放射線으로 인하여 細胞數가 크게 減少하여 cell event가 正常群에 比하여 크게 減少하였다.

扶正生津湯을 投與한 實驗群에서 T cell과 T helper cell의 positive cell 比率이 增加하였고, B cell의 positive cell 比率은 變化가 나타나지 않았으며, macrophage의 positive cell 比率은 對照群에 比하여 현저히 增加하였다(Fig. 4~6). 따라서, 扶正生津湯은 T cell, T helper cell의 活性을 增加시키는 免疫細胞 活性 增加作用을 나타낸 것으로 생각되며, 이는 扶正生津湯이 放射線 照射로 인한 림프구 減少를 改善시켜 特異的 免疫反應에 作用했음을 알 수 있다.

血球 檢査에서는 放射線 照射로 對照群의 白血球數, 赤血球數 및 血小板數가 顯著히 減少하였으나 扶正生津湯을 投與한 實驗群은 白血球數, 血小板數 및 赤血球數에 대해서 有意性있는 增加效果를 나타내었다(Fig. 1~3). 이는 扶正生津湯이 放射線 照射로 低下된 造血機能을 改善시키는 것을 알 수 있다.

放射線 照射로 인한 細胞損傷은 小腸 粘膜 細胞와 같이 주로 빠르게 增殖하는 細胞들에서 일어나는데 腹部와 骨盤 周圍의 放射線 治療時 急, 慢性 腸炎 등과 같은 합병증이 빈번히 誘發되게 한다<sup>9</sup>. Jensen 등<sup>57</sup>은 小腸에 17~21Gy의 放射線을 單一 照射한 後 나타나는 組織病理學의 所見을 粘膜潰瘍, 表皮細胞의 非定型性, 小腸壁의 肥厚 등이 나타나는 急性 所見과, 이차적인 반응으로 생각되는 血管壞死, 纖維化, 림프선부종 등의 慢性所見으로 구별하여 報告하였다. 本 實驗에서는 放射線 照射에 의한 duodenum, jejunum, ileum 組織의 損傷과 扶正生津湯을 투여한 實驗群의 變化를 觀察하였다.

放射線 照射 程度를 決定하기 위한 豫備 實驗으로 照射 10日後 가장 敏感한 組織中의 하나로 알려진 jejunum의 組織學的 變化를 一般 光學顯微鏡으로 관찰하였는데, 20, 40, 60cGy 照射 實驗群은 모두 正常群에 比하여 jejunum villi의 脫落이 나타났고, 특히 40, 60cGy에서는 villi의 脫落과 함께 jejunum villi의 fusion 이 이루어지면서 異狀의인 形態가 나타나고 數가 크게 減少하였다(Fig. 9).

이에 40cGy를 實驗 放射線量으로 정한 후 實驗을 實施한 바, duodenum, jejunum 및 ileum 組織檢査에서 生理食鹽水만 經口投與한 對照群의 crypt값은 正常群에 比하여 현저한 脫落이 나타난 반면, 放射線 照射 前後 3日間 扶正生津湯을 經口投與한 實驗群에서는 duodenum을 제외한 jejunum 및 ileum의 경우 脫落이 相對적으로 有意性 있게 감소하였다. 또한 對照群에서 上皮細胞의 核 윤곽이 뚜렷하지 못하고 核消失이 일어난 반면, 實驗群은

이에 비해 뚜렷한 핵 윤곽을 관찰할 수 있었으나 duodenum의 경우는 큰 差異를 發見할 수 없었다(Fig. 7~8, 10~12).

以上の 結果로 보아 扶正生津湯이 放射線照射 後의 血液學的 變化 및 免疫細胞 變化에서 造血機能 改善과 免疫細胞 活性의 增加作用을 나타냈고, 小腸의 組織 損傷을 減少시키는 것으로 밝혀져 放射線 治療時에 나타나는 副作用 減少에 活用할 수 있을 것으로 생각되며, 앞으로 放射線의 感受性 增加效果와 併用投與時의 抗癌 治療效果 增進作用에 對한 研究가 뒤따라야 할 것으로 思料된다.

## V. 結 論

扶正生津湯의 放射線 副作用 減少效果를 檢證하기 爲하여 血液變化, 免疫細胞 類型에 미치는 效果, duodenum, jejunum, ileum의 組織學的 變化 등을 測定해 본 結果, 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 放射線 照射 後의 血液學的 變化는 顯著히 減少된 對照群에 비하여 扶正生津湯을 投與한 實驗群의 白血球數, 血小板數 및 赤血球數가 有意性있게 增加하였다.
2. 放射線 照射 後의 脾臟 免疫細胞 變化는 顯著히 減少된 對照群에 비하여 實驗群의 T cell, T helper cell 및 macrophage가 增加되었다.
3. 放射線 照射 後의 光學顯微鏡에 의한 小腸의 組織學的 變化에서는 對照群에 비하여 實驗群에서 duodenum을 除外한 jejunum과 ileum의 crypts의 脫落과 fusion이 有意性있게 감소하였다.

以上の 結果로 보아, 扶正生津湯은 放射線治療와 併用時 副作用 減少와 免疫機能 回復에 活用 可能할 것으로 思慮된다.

## 參 考 文 獻

1. 서울대학교 의과대학 : 종양학, 서울, 서울대학교출판부, pp.214~217, 225~234, 226~232, 1989.
2. 해리슨 번역 편찬위원회 : HARRISIN'S 내과학, 서울, 도서출판 정담, p.1963, p.1978~1980, 1997.
3. Burnett, F.M. : The concept of immunological surveillance. Prog. Exp. Tumor Res., 13:1~43, 1970.
4. 안성자 외 : 방사선 치료환자에 있어서 Thymulin 병용시 면역기능 활성화에 관한 연구, 대한암학회지, 27(5):790~796, 1995.
5. 조문준 외 : Ginkgo biloba extract가 방사선에 의한 C3H 마우스 섬유육종의 종양성장지연에 미치는 영향, 대한암학회지, 27(3):482~489, 1995.
6. 권형철 외 : 방사선 치료에 따른 암환자의 말초혈액 T 및 B 림프구의 분포 및 기능 변화, 대한암학회지, 24(1):64~72, 1991.
7. 김성숙 외 : 백서 소장조직에서의 방사선 조사에 의한 Apoptosis와 Cytokine의 발현, 대한암학회지, 29(6):921~929, 1997.
8. 최영민 외 : 악성 종양 환자에서 방사선 치료 전, 후의 림프구 아형 분석, Korean Soc. Ther. Oncol., 14(3):229~236, 1996.
9. 유정현 외 : 방사선 조사후 백서 소장점막에서 발생하는 신호전달체계에 관한 연구, Korean Soc. Ther. Oncol., 15(2):79~95, 1997.
10. 신경환 외 : Ginkgo Biloba Extract가 마우스 피부 및 공장 소낭선의 방사선감수

- 성에 미치는 영향, Korean Soc. Ther. Oncol., 16(2):107~114, 1998.
11. Makinodan, T. and James, S.J. : T cell potentiation by low dose ionizing radiation. Health Physics., 59:29~34, 1990.
  12. 河北中醫學院：靈樞經校釋，人民衛生出版社，上卷 p.78,219, 下卷 p.37, 48, 142, 255, 326, 391, 1982.
  13. 楊維傑：黃帝內經素問解釋，서울, 成輔社, p.3, 266, 1980.
  14. 李佩文 撰：中西醫臨床腫瘤學，北京，中國中醫藥出版社，p.11, 103, 118, 126, 244, pp.141~143, 1996.
  15. 孟琳升 撰：中醫治癌大成，北京，北京科學技術出版社，p.9, 18, 20, pp.130~143, 152~157, 206~210, 233~234, 1997.
  16. 郁仁存：中醫腫瘤學，北京，pp.2~11, 13 1~135, 166~171, 1992.
  17. 巢元方：巢氏諸病源候論，台中，昭人出版社，pp.6~12(卷19), 11~16(卷37), 1958.
  18. 葉銘洪：治癌中藥及處方，臺北，花聯出版社，pp.1~10, 1986.
  19. 方藥中：實用中醫內科學，上海，上海科學技術出版社，pp.12~16, 621~635, 1986.
  20. 余桂清：歷代中醫腫瘤案論選粹，北京，北京出版社，pp.1~2, 1988.
  21. 張代釗 외：癌症放化療副反應的中醫藥防治研究，中醫雜誌，35(8): 498~500, 1994.
  22. 余桂清 외：中醫藥對腫瘤放化療的增效減毒作用，中國中西醫結合雜誌，12(3):335~338, 1992.
  23. 劉振學：當歸補血湯對減輕放化療骨髓抑制的初步觀察，實用中西醫結合雜誌，6(3):166, 1993.
  24. 張珊文：龍東魚膠丸對放療後腫瘤患者免疫功能的影响，實用中西醫結合雜誌，15(10):627, 1995.
  25. 李京 외：扶正固本中藥對晚期惡性腫瘤放化療增效減毒作用的臨床觀察，中國中西醫結合雜誌，14(6):364~365, 1994.
  26. 彭平建：中醫藥增效減毒在腫瘤放化療中的研究應用，吉林中醫藥，5:43~44, 1994.
  27. 鄭斐璇 외：放射加中藥治療鼻咽癌生存五年以上200例療效分析，新中醫，22(9):35~37, 1990
  28. 李秋貴 외：中醫藥配合放療證治規律的探討，中醫雜誌，28(5):28~30, 1987.
  29. 史恒軍 외：吳一純防治腫瘤放化療後副反應的經驗，遼寧中醫雜誌，20(11) :11~12, 1993.
  30. 邱琴珠：治療癌症放療後血白細胞下降的體會，浙江中醫雜誌，1:36, 1991.
  31. 李綾基 등：放射線 照射後의 N:GP(S) mouse 脾臟細胞增殖에 미치는 補中益氣湯과 四六湯의 效果, 大韓韓方腫瘍學會誌, 2(1):91~100, 1996.
  32. 金東熙：加味地黃湯，加味四君子湯 및 加味君子地黃湯의 抗腫瘍活性과 放射線 副作用 減少 效果, 大田大學校 大學院 博士學位論文, 1998.
  33. Hosokawa, Y. : Radioprotective effects of Chinese medicinal prescriptions in mice. J. Medical and Pharmaceutical Society for Wakan-Yaku, 3:164~169, 1986.
  34. Hsu, H.Y., Hau, D.M. and Lin, C.C. : Effects of Jen-Sheng -Yang-Yung-Tang on cellular immunocompetence of  $\gamma$ -irradiated mice. American J. Chinese medicine, 11(3~4) :269~277, 1993.
  35. Hsu, H.Y., Hau, D.M. and Lin, C.C. : Effects of Kuei-Pi-Tang on cellular immunocompetence of  $\gamma$ -irradiated mice. American J. Chinese medicine, 11(2):15 1~158, 1993.
  36. 張代釗 외：扶正增效方對肺癌放射療效作用的臨床觀察和實驗研究，第七屆全國中西醫結合腫瘤學術研討會，pp.45~47, 1996.

37. 張華麗 외 : 扶正增效方對惡性腫瘤放射增  
效作用的臨床和實驗研究, 中醫雜誌, 6:2  
5~29, 1990.
38. 大田大學校附屬韓方病院 : 韓方病院處方  
集, 大田, 韓國出版社, p.361, 1997.
39. 金井 泉 외 : 臨床檢査法提要, 서울, 高文  
社, p.242, 249, 1984.
40. 대한병리학회 편 : 병리학, 서울, 고문사,  
p.225, 1990.
41. Fidler, I. J. : Review biologic  
heterogeneity of cancer metastasis.  
Breast Cancer Res., 9:17, 1987.
42. 권영철 외 : 방사선 치료에 따른 암환자  
의 말초혈액 T 및 B 림프구의 분포 및  
기능변화, 대한암학회지, 24(1):64~72,  
1991.
43. Mayer, K.K. : Radiation induced  
lymphocyte immune deficiency. Arch.  
Surg., 101:114~120, 1970.
44. Moulder, J.E. and Rockwell, S. :  
Hypoxic fractions of solid tumors. Int. J.  
Radiat. Oncol. Biol. Phys., 10:695, 1984.
45. Denekamp, J., Fowler, J. F. and Dische,  
S., : The proportion of hypoxic cells in  
a human tumor. Int. J. Radiat. Oncol.  
Biol. Phys., 2:1227, 1977.
46. 李綾基 : 數種韓藥材가 생쥐의骨髓 및  
脾臟細胞의造血促進과放射線防禦에 미  
치는影響, 慶熙大學校 大學院 碩士學位  
論文, 1996.
47. 李栽東 : 鹿茸, 黃芪, 當歸水鍼이放射線  
被曝에 의한免疫機能低下에 미치는影  
響, 慶熙大學校 大學院 博士學位論文,  
1993.
48. 鄭昇紀 : 魚腥草藥針이放射線被曝에 의  
한免疫機能低下에 미치는影響, 大韓韓  
醫學會誌, 18(2):97~107, 1997.
49. Lichtman, M. : The ultrastructure of  
the hemopoietic environment of the bone  
marrow. A Rev. Exp. Hematol., 9:391  
~410, 1981.
50. Yarilin, A.A. : Action of ionizing  
radiation on lymphocytes (inhibition  
and activation effects). Immunology, 5:  
5~11, 1988.
51. Kalechman, Y., Albeck, M., Oron, M.,  
Sobelman, D., Gurwith, M., Seghal,  
S.N. and Sedni, B. : Radioprotective  
effects of the immunomodulator A101.  
J. Immunol., 145:1512~1527, 1990.
52. Liebmann, J., DeLuca, A.M., Epstein,  
A., Steinberg, S.M., Morstyn, G. and  
Mitchell, B. : Protection from lethal irra-  
diation by the combination of  
stem cell factor and tempol. Rad. Res.,  
137:400~404, 1994.
53. Olden, K., Breton, P., Grzegorzewski, K.,  
Yasuda, T., Gause, B., Oredipe, O.A.,  
Newton, S.A. and White, S.L. : The  
potential importance of swansonine in  
therapy for cancers and immunology.  
Pharmac. Ther., 50:285~290, 1991.
54. Hsu, H.Y., Hau, D.M. and Lin, C.C. :  
Effects of Kuei-Pi-Tang on cellular  
immunocompetence of  $\gamma$ -irradiated mice.  
American J. Chinese medicine, 11(2):15  
1~158, 1993.
55. Schulof, R.S., Chorba, T.L., Cleary, P.A.,  
Palaszynski, S.R., Alabaster, O. and  
Goldstein, A.L. : T-cell abnormalities  
after mediastinal irradiation for lung  
cancer. Cancer, 55:974, 1985.
56. 성호경 외 : 생리학 제5판, 의학문화사,  
pp.94~106, 1991.
57. Jensen, M. H., Sauer, T., Devik, F. and  
Nygaard, K. : Late changes following  
single dose roentgen irradiation of rat  
small intestine. Acta. Radiol. Oncol.,  
22:299~303, 1983.

# ABSTRACT

## Study on Radioprotective Effects of Bujeongsaengjintang

Kim Jong-dae\* . Cho Chong-kwan

Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Dong Guk University\*

Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Tae Jon University

To evaluate the radioprotective effects of Bujeongsaengjintang studies were done experimentally.

The results were obtained as follows :

1. WBC, Platelet and RBC were significantly increased in Bujeongsaengjintang treated group as compared with control group after exposure to radiation by Liniac.
2. By FACS analysis of splenic leukocyte after exposure to radiation by Liniac, T cell, T-helper cell and macrophase were significantly increased in Bujeongsaengjintang treated group.
3. In histological changes of ileum and jejunum of Balb/C mice after exposure to radiation by Liniac, exclusion and fusion of villi were decreased in Bujeongsaengjintang treated group as compared with control group.

From above results, it is suggested that Bujeongsaengjintang is available to a clinic for the protection from damage by radiotherapy to cancer.

---

Key words : Bujeongsaengjintang, radiation, radioprotection, splenic leukocyte, villi