

半夏瀉心湯이 Doxorubicin에 의해 誘發된 心臟毒性 및 臨床症狀에 미치는 影響

신민규, 황희정, 김상찬¹, 변준석
경산대학교 한의과대학 내과학 교실, ¹경산대학교 한의과대학 방제학 교실

Effect of Banhasasim-tang on the Cardiac Toxicity and clinical symptom induced by Doxorubicin

Min-kyu Shin, Hui-Jeung Hwang, Sang-Chan Kim¹, Joon-seok Byun
Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyungsan University, Daegu, Korea.
¹*Dept. of Formulae Pharmacology, College of Oriental Medicine, Kyungsan University, Daegu, Korea.*

The effect of Banhasasim-tang extracts on the cardiac toxicity and general symptom induced by Doxorubicin administration(Three injection protocol) were monitored using male ICR mice. The changes of body weight, clinical signs, necropsy findings and organ weights of heart were observed.

The results were as followed.

1. Decrease of body weight after Doxorubicin treatment were dose-dependently inhibited by Banhasasim-tang extracts.
2. The degrees of anorexia, ataxia and dehydration that were observed in Doxorubicin treatment group were dose-dependently inhibited by Banhasasim-tang extracts.
3. Increase of absolute and relative heart weight observed in Doxorubicin treatment group were dose-dependently inhibited by Banhasasim-tang extracts. In addition, the degrees of heart congestion and enlargement were significantly and dose-dependently decreased after Banhasasim-tang extracts dosing groups compared to that of Doxorubicin treatment group.

In conclusion, the toxicity of Doxorubicin treatment(decrease of body weights, clinical signs such as anorexia, ataxia and dehydration, changes of organ weights of heart) was inhibited and/or prevented by Banhasasim-tang extracts. According to these results, it is considered that Banhasasim-tang has some preventive effect against to toxicity induced by Doxorubicin.

Key word : Banhasasim-tang, cardiac toxicity, Doxorubicin

교신저자 : 변준석
경산대학교 한의과대학
Tel : 054-450-7710 E-mail : jsbyun@kyungsan.ac.kr
접수 : 2002/5/28 수정 : 2002/6/15 채택 : 2002/6/20

I. 緒 論

현대 의학에 있어서 여러 항암 치료 중 항암화학요법의 발달은 응모막암에 methotrexate를 사용하여 완치효과를 얻음으로써 본격적으로 시작되었다. 최근까지 약 50여종의 항암제가 사용되고 있는데 대체로 알칼리제, 대사길항제, 식물성 알칼로이드, 항생제 및 내분비약제 등 약 5개 종으로 나누어 볼 수 있다. 대부분의 항암제는 세포내 유전인자의 본체인 핵산(nucleic acid)의 합성억제, 결합의 방식으로 그 기능을 손상시켜 효력을 발휘하는데 암세포에게만 선택적으로 작용하는 것이 아니라 암세포와 마찬가지로 세포분열이 활발한 정상세포에도 손상을 입히기 때문에 체중감소, 식욕부진, 탈모, 기타 약물로 인한 독성 부작용 등이 생기게 된다^{1,2)}.

Doxorubicin은 anthracycline계열의 항생제로 1960년대 개발된 이후 가장 흔히 사용되는 항암제의 일종이며³⁾, 현재까지 항암 치료제에 사용되고 있는 anthracycline 계열의 약물 중 가장 효과가 뛰어나며 가장 광범위하게 적용될 수 있다고 하였다⁴⁾. 그러나 Doxorubicin은 심한 독성 특히 심장독성(cardiotoxicity)을 나타내는데^{3,5,6)} 특히 반복투여 후 유발되는 심근세포의 변성과 공포화가 가장 문제시되고 있으며 또한 Doxorubicin의 독성은 심장독성 이외에도 간 장애, 흉선 및 비장위축, 골수억압 및 소화관 장애와 같은 다양한 장기에서 관찰되고 있다⁷⁾. 이로 인해 그 탁월한 효과에도 불구하고 Doxorubicin의 임상적 사용이 극히 제한되고 있다⁸⁾.

이에 Doxorubicin 투여시 그 독성으로 인해 체중감소, 식욕감퇴, 오심, 구토, 소화불량 등의 부작용이 유발되는 것에 착안하여 한의학에서 임상적으로 이러한 증상에 多用하는 <傷寒雜病論>의 半夏瀉心湯^{9,10)}을 Doxorubicin을 투여한 흰쥐에 병용투여하여 Doxorubicin에 의해 유발되는 부작용으로 인한 각종 임상증상 및 심장독성에 半夏瀉心湯이 미치는 영향을 알아보고자 실험한 결과를 보고하는 바이다.

II. 實驗材料 및 方法

1. 實驗材料 및 藥材投與方法

1) 實驗動物

40마리의 성숙한 28 - 32g의 수컷 ICR 마우스(Charles River, Japan)를 사료(삼양사, 서울)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에 1주일간 적응시킨 후, 총 4군으로 구분하여 각 군당 10마리씩 실험에 사용하였다. 실험동물은 5마리씩 플라스틱 상자에 수용하였으며, 온도 22 - 25℃, 습도 20 - 60%, 조명 주기 12hr으로 조절된 동물사육실에서 사육하였으며, 실험 전 기간동안 고품사료(삼양사, 서울) 및 수도수를 자유롭게 공급하였다. 실험동물의 개체 식별은 picric acid를 이용하여 실시하였다.

2) 藥劑 및 投與

선정된 半夏瀉心湯 10첩 분량(400g)을 취하여 정제수 4000ml로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary evaporator로 감압 농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 동결건조하여 1첩당 7.31g, 총 73.1g의 추출물을 얻어 실험에 사용하였다. 처방시 半夏의 경우에는 半夏 10g을 50ml의 생강즙에 하루동안 침습시켜 사용하였다. 투여량은 500 및 250mg/kg을 1회 투여량으로하고, 7일간 경구투여 하였다. 실험에 사용된 약제는 시중에서 구입하여 사용하였으며, 한첩 분량의 처방은 Table 1과 같다. 실험동물에 경구투여는 각각 용량의 半夏瀉心湯 추출물을 경구투여용 존대를 이용하여 하루에 1회 총 7일간 경구투여하였다. 1회투여 당일인 Day 0에서는 전일 18시간 이상 절식시킨 후 투여하였으며, 투여량은 매일의 체중기록을 기준으로 하여 10ml/kg으로 실시하였다.

3) 實驗群의 區分

실험동물은 무처치 정상군(Nor 군), Doxorubicin 투여군(Dox 군), Doxorubicin 투여후 1주일간 500mg/kg의 半夏瀉心湯 추출물 투여군(Herb A군)

및 Doxorubicin 투여후 1주일간 250mg/kg의 半夏瀉心湯 추출물 투여군(Herb B군) 등의 4군으로 구분하였다(Table 2). Nor 군에서는 Doxorubicin 및 半夏瀉心湯 투여시와 동일한 방법으로 saline을 각각 투여하였으며, Dox 군에서도 半夏瀉心湯 투여시와 동일한 양의 saline을 동일한 방법으로 투여하였다.

4) Doxorubicin의 投與

Doxorubicin(Janvier CERJ, Le Genest-St-isle, France)은 현재 사람에서 사용되고 있는 three injection protocol에 따라, Masse¹¹⁾ 등의 방법으로 투여하였다. 즉, 半夏瀉心湯 투여 전날인 Day -1의 오전 10시 및 오후 5:00시에 각각 2.65mg/kg을 복강 투여하였으며, 다음 날인 Day 0(半夏瀉心湯 투여일) 오전 10:00에 역시 2.65mg/kg을 복강주사하여 총 7.95mg/kg의 Doxorubicin을 투여하였다.

Table 1. Composition of Banhasasim-tang used in this study

藥物名	生藥名	用量(g)
半夏	Pinelliae Rhizoma	10(12)*
黃芩	Scutellariae Radix	6
乾薑	Zingiberis Rhizoma	6
人蔘	Gingseng Radix	6
甘草(炙)	Glycyrrhiza Cortex	6
黃連	Coptidis Rhizoma	2
大棗	Zizyphi Fructus	2
Total		38(40)*

* 생강증침습시 半夏 10g은 12g으로 증가되며, 半夏瀉心湯 1첩의 분량은 38g에서 40g으로 증가된다.

Table 2. Experimental grouping used in this study

Group ID*	No. of animals	Pre-treatment	Post-treatment
Nor	10	Saline	Saline
Dox	10	Doxorubicin 7.95mg/kg	Saline
Herb A	10	Doxorubicin 7.95mg/kg	Banhasasim-tang 500mg/kg
Herb B	10	Doxorubicin 7.95mg/kg	Banhasasim-tang 250mg/kg

* Group ID: Nor; non-treated normal group

Dox; Doxorubicin 7.95mg/kg-dosing group by three injection(i. p.) protocol

Herb A; 500mg/kg of Banhasasim-tang Extracts for one week(daily for oral route) after treatment of Doxorubicin

Herb B; 250mg/kg of Banhasasim-tang Extracts for one week(daily for oral route) after treatment of Doxorubicin

2. 방법

1) 體重 및 臨床症狀의 觀察

모든 실험동물은 Doxorubicin 투여 시작 일을 Day -1로 정하고, 半夏瀉心湯을 투여하기 시작한 날을 Day 0로 하였으며, 마지막 투여일을 Day 6일로 하여 Day -1에서부터 Day 6일까지 매일의 임상량은 매일의 체중기록을 기준으로 하여 10ml/kg으로 실시하였다.증상 및 체중의 변화를 관찰 기록하여 각 군간의 유의성을 검사하였다.

2) 心臟 毒性에 미치는 影響

半夏瀉心湯 추출물이 Doxorubicin으로 유발된 심장 독성에 미치는 영향을 평가하기 위하여 半夏瀉心湯 추출물 투여종료일인 Day 6일에 18시간 절식시킨 후 Day 7일에 실험동물을 마취 방혈한 후, 심장의 육안적 변화와 절대중량치(absolute heart weight) 및 상대중량치(relative heart weight)를 측정하였다. Day 7일의 체중에 심장이 차지하는 총 비율(%)을 심장의 상대중량치로 하였으며, 다음의 공식으로 산출하였다.

$$\text{심장의 상대중량치} = \frac{\text{심장의 절대중량치}}{\text{부검일 각각의 실험동물의 체중}} \times 100$$

3) 統計處理

모든 수치는 10마리에 대한 평균 \pm 표준편차 (mean \pm S.D.)로 산출하였으며, 임상증상 및 각 장기의 부검소견의 정도는 ++++(매우 심함, Marked), +++(심함, Severe), ++(중등도, Moderated), +(경도, a few), \pm (경미함, Rare) 및 -(관찰안됨, not detect)의 6가지 등급으로 구분하였다. 모든 수치는 Levene's test를 이용하여 자료의 분산성을 검정한 후 등분산일 경우 ANOVA 검정으로, 부등분산일 경우에는 Kruskal-Wallis 검정으로 군간의 차이를 측정하였다. 유의성이 발견될 경우 Scheffe's test 또는 Mann-Whitney Wilcoxon's test를 실시하여 p-value가 0.05 이하일 경우 유의성을 인정하였으며, 통계처리는 SPSS for Windows(Release 6.1.2, SPSS Inc., USA)를 사용하였다.

Ⅲ. 結 果

1. 體重 및 臨床症狀의 變化

1) 體重的 變化

무처치 정상군인 Nor 군에서는 실험 시작 시(Day -1) $40.70 \pm 0.91\text{g}$ 으로 관찰된 후 실험 전 기간동안 절식한 다음 날(Day 0와 Day 7)을 제외하고 체중의 증가가 관찰되었으나(Table 3, Fig 1), Doxorubicin을 투여한 Dox 군에서는 Day 0에 $36.29 \pm 0.71\text{g}$ 으로 관찰된 후 Day 1일에서부터 $35.11 \pm 0.29\text{g}$ 으로 정상군에 비해 유의성 있는($p < 0.05$ 또는 < 0.01) 감소가 관찰되기 시작하였으며, Day 7일에는 $26.01 \pm 3.01\text{g}$ 으로 관찰되어 정상군에 비해 현저한 유의성 있는($p < 0.01$) 감소가 초래되었다(Table 3, Fig 2).

한편 半夏瀉心湯을 500mg/kg 투여한 Herb A 군에서는 Day 2일부터 $38.13 \pm 0.97\text{g}$ 으로 관찰되어 실험 전 기간동안 Dox 군에 비해 유의성 있는($p < 0.05$ 또는 < 0.01) 체중 증가가 관찰되었으며, 정

상군과는 유의성이 인정되지 않아 유사한 수치로 관찰되었다(Table 3, Fig 1). 半夏瀉心湯을 250mg/kg 투여한 Herb B 군에서는 Day 2일부터 $36.55 \pm 2.03\text{g}$ 으로 관찰되어 Dox 군과 유사하게 정상군에 비해 유의성 있는($p < 0.05$) 감소가 인정되었으며, Day 6일과 Day 7일에는 35.10 ± 1.36 및 $31.13 \pm 1.26\text{g}$ 으로 관찰되어 Dox 군에 비해 유의성 있는($p < 0.05$) 증가가 관찰되었으나, 정상군에 비해서는 여전히 유의성 있는($p < 0.01$) 감소가 인정되었다(Table 3, Fig 2).

2) 死亡率 및 臨床症狀

정상군을 포함한 모든 실험군에서 실험 전 기간 동안 사망례는 관찰되지 않았으나, Doxorubicin을 투여한 Dox 군에서는 Day 1부터 식욕부진(anorexia), 운동실조(ataxia) 및 탈수(dehydration)과 같은 일반적인 억압(depress) 증상이 관찰되었으며, 시간이 경과함에 따라 더욱 심해지는 것으로 관찰되었다(Table 4-6). 한편 식욕부진이 Dox 군에서는 Day 1부터 관찰되기 시작한 반면 半夏瀉心湯 500mg/kg을 투여한 Herb A군에서는 Day 4부터 경미하게 관찰되었고, 250mg/kg을 투여한 Herb B군에서는 Day 1부터 경미하게 관찰되기 시작하였고, 그 정도도 거의 모든 시간대에서 Dox 군보다 미약한 것으로 관찰되었다(Table 4).

운동실조 역시 정상군에서는 전 실험기간동안 관찰되지 않은 반면, Dox 군에서는 Day 1부터 경도로 관찰되기 시작하여 시간이 경과함에 따라 그 정도가 점점 심해지는 것으로 관찰되었다. 한편 Herb A군에서는 경미한 운동실조가 Day 4부터 관찰되기 시작하였으며, 실험이 끝날 때까지 비슷한 정도의 운동실조만 몇몇의 실험동물에 국한되어 관찰되었고, Herb B군에서는 Day 1부터 경미한 운동실조가 관찰되어 시간에 따라 그 정도가 증가되었으나, Dox 군보다는 모든 시간대에서 미약한 것으로 관찰되었다(Table 5).

탈수 증상 역시 식욕부진 및 운동실조와 유사하게 정상군에서는 전 실험기간동안 관찰되지 않은 반면, Dox 군에서는 Day 1부터 경미한 정도로 관찰되기 시작하여 시간이 경과함에 따라 그 정도가 점점 심해지는 것으로 관찰되었으나, Herb A군에서는 경미한 탈수 증상이 Day 5일 - 7일에 국한되어 관찰되었으며, Herb B군에서는 Day 1부터 경미한 탈수 증상이 관찰되어 시간에 따라 그 정도가 증가되었으나, Dox 군보다는 모든 시간대에서 미약한 것으로 관찰되었다(Table 6).

2. 心臟 毒性에 미치는 影響

1) 心臟 重量에 미치는 影響

정상군(Nor 군)에서의 절대 및 상대 심장 중량은 각각 $0.19 \pm 0.01g$ 과 $0.50 \pm 0.04\%$ 로 관찰된 반면, Dox 군의 절대 및 상대 심장 중량은 각각 $0.98 \pm 0.21g$ 과 $4.50 \pm 1.18\%$ 로 관찰되어 Nor 군에 비해 유의성 있는($p < 0.01$) 증가가 관찰되었다. 한편 Herb A군에서는 절대 및 상대 심장 중량이 각각 $0.38 \pm 0.15g$ 및 $0.61 \pm 0.41\%$ 로 관찰되어 Dox 군에 비해 유의성 있는($p < 0.01$) 감소가 인정되었으며, Nor 군과는 절대 중량치가 유의성 있게($p < 0.05$) 증가되었으나, 상대 중량치에서는 별 다른 유의한 차이를 나타내지 않았다. 또한 半夏瀉心湯 250mg/kg을 투여한 Herb B군에서는 절대 및 상대 심장 중량이 각각 $0.77 \pm 0.22g$ 과 $3.69 \pm 1.18\%$ 로 관찰되어 Dox 군에 비해 유의성 있는($p < 0.01$ 또는 < 0.05) 감소가 인정되었으나, Nor 군에 비해서는 여전히 유의성 있는($p < 0.01$) 증가가 인정되었다(Table 7, Fig 3-4).

2) 心臟 剖檢所見의 變化

Nor 군에서는 모든 실험동물에서 별다른 이상소견을 나타내지 않았으나, Dox 군의 경우 심한(+++) 심장의 확장(enlargement)과 중등도(++)의 총혈 소견이 관찰되었다. 그러나 半夏瀉心湯 추출물을 500mg/kg 씩 1주일간 투여한 Herb A군에서는 경미

한(±) 심장의 확장 및 경도의 총혈(+) 소견만 일부 실험동물에 국한되게 관찰되었을 뿐 별 다른 이상 소견은 인정되지 않았다. 한편 半夏瀉心湯 추출물을 250mg/kg 씩 1주일간 투여한 Herb B군에서는 경도(+)의 심장 총혈과 중등도(++)의 확장 소견이 인정되었으나, Dox 군에서보다는 비교적 경미한 것으로 관찰되었다(Table 8).

Table 3. Effect of Banhasasim-tang on the body weight changes after treatment of Doxorubicin

Group ID	Nor	Dox	Herb A	Herb B
-1	40.70 ± 0.91	41.08 ± 1.21	39.74 ± 0.76	39.36 ± 0.90
0 ¹⁾	37.18 ± 0.93	36.29 ± 0.71	36.44 ± 0.83	36.59 ± 0.97
1	39.52 ± 1.01	35.11 ± 0.29**	37.28 ± 1.51	36.48 ± 2.01
2	40.88 ± 1.27	34.31 ± 1.96**	38.13 ± 0.97**	36.55 ± 2.03**
3	41.27 ± 1.31	33.31 ± 2.31**	38.48 ± 2.50 ^f	35.41 ± 1.29**
4	42.39 ± 1.61	32.49 ± 1.58**	39.03 ± 2.11**	35.33 ± 1.17**
5	42.48 ± 1.35	31.27 ± 2.39 ^g	40.17 ± 1.15 ^f	35.11 ± 1.08 ^g
6	43.15 ± 2.09	28.28 ± 5.13 ^g	40.15 ± 2.21 ^f	35.10 ± 1.36** ^h
7 ¹⁾	38.27 ± 2.11	26.01 ± 3.01 ^g	36.45 ± 1.33 ^f	31.13 ± 1.26** ^h

Group ID: = Table 1

Mean ± S. D., g(n=5); ¹⁾ Overnight fasted

* $p < 0.01$ compared to that of Nor; ** $p < 0.05$ compared to that of Nor

$p < 0.01$ compared to that of Dox; ## $p < 0.05$ compared to that of Dox

Table 4. The severity of anorexia detected in this study after treatment of Doxorubicin and Banhasasim-tang

Group ID	Nor	Dox	Herb A	Herb B
-1	—	—	—	—
0 ¹⁾	—	—	—	—
1	—	±	—	±
2	—	±	—	±
3	—	+	—	±
4	—	++	±	+
5	—	+++	±	++
6	—	++++	±	++
7 ¹⁾	—	++++	+	++

Group ID: = Table 1

Degrees: ++++(Marked), +++(Severe), ++(Moderated), +(A few), ±(Rare) and -(not detect).

1) Days of dosing of Banhasasim-tang after overnight fasted

2) Days of termination after overnight fasted

Table 5. The severity of ataxia detected in this study after treatment of Doxorubicin and Banhasasim-tang

Group ID	Nor	Dox	Herb A	Herb B
-1	—	—	—	—
0 ¹⁾	—	—	—	—
1	—	+	—	±
Days after dosing	2	—	++	—
3	—	+++	—	+
4	—	+++	±	++
5	—	+++	±	++
6	—	++++	+	++
7 ²⁾	—	++++	+	++

Group ID: = Table 1

Degrees: ++++(Marked), +++(Severe), ++(Moderated), +(A few), ±(Rare) and -(not detect).

1) Days of dosing of Banhasasim-tang after overnight fasted

2) Days of termination after overnight fasted

Table 6. The severity of dehydration detected in this study after treatment of Doxorubicin and Banhasasim-tang

Group ID	Nor	Dox	Herb A	Herb B
-1	—	—	—	—
0 ¹⁾	—	—	—	—
1	—	±	—	±
Days after dosing	2	—	±	—
3	—	+	—	±
4	—	++	—	±
5	—	++++	±	+
6	—	++++	+	++
7 ²⁾	—	++++	++	+++

Group ID: = Table 1

Degrees: ++++(Marked), +++(Severe), ++(Moderated), +(A few), ±(Rare) and -(not detect).

1) Days of dosing of Banhasasim-tang after overnight fasted

2) Days of termination after overnight fasted

Table 7. The changes of absolute and relative heart weights after treatment of Doxorubicin and Banhasasim-tang

Group ID	Absolute heart weights(g)	Relative heart weights(%)
Nor	0.19 ± 0.01	0.50 ± 0.04
Dox	0.98 ± 0.21*	4.50 ± 1.18*
Herb A	0.38 ± 0.15**,#	0.61 ± 0.41*
Herb B	0.77 ± 0.22*,,#	3.69 ± 1.18*,,#

Group ID: = Table 1

* p<0.01 compared to that of Nor; ** p<0.05 compared to that of Nor

p<0.01 compared to that of Dox; ## p<0.05 compared to that of Dox

Table 8. The degrees of congestion and enlargement in the heart after treatment of Doxorubicin and Banhasasim-tang

Group ID	Congestion of heart	Enlargement of heart
Nor	—	—
Dox	++	+++
Herb A	±	+
Herb B	+	++

Group ID: = Table 1

Degrees: +++(Severe), ++(Moderated), +(A few), ±(Rare) and -(not detect).

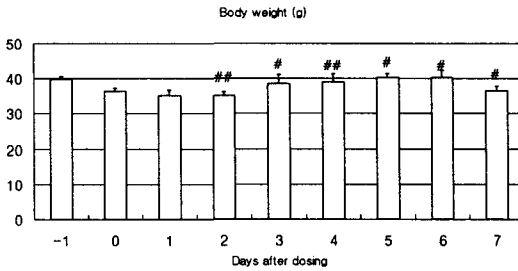


Fig 1. Changes of body weights in Herb A group after dosing of Doxorubicin and 500mg/kg Banhasasim-tang.

* p<0.01 compared to that of Dox; ** p<0.05 compared to that of Dox

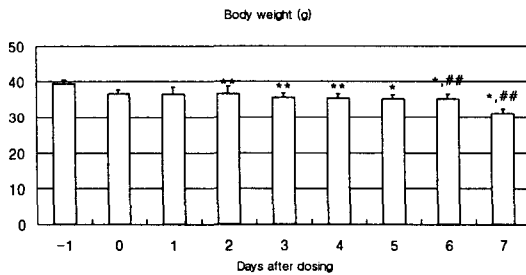


Fig 2. Changes of body weights in Herb B group after dosing of Doxorubicin and 250mg/kg Banhasasim-tang.

** p<0.05 compared to that of Dox

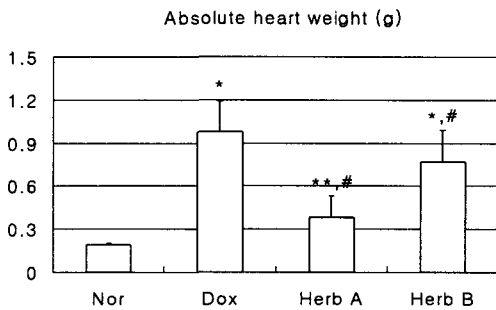


Fig 3. The changes of absolute heart weights after treatment of Doxorubicin and Banhasasim-tang.

* p<0.01 compared to that of Nor; ** p<0.05 compared to that of Nor
p<0.01 compared to that of Dox

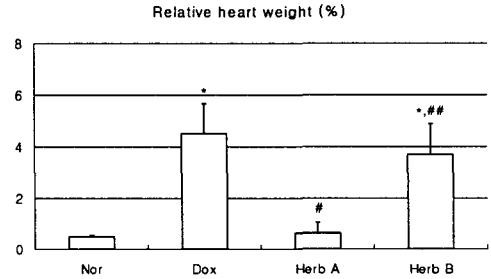


Fig 4. The changes of relative heart weights after treatment of Doxorubicin and Banhasasim-tang.

* p<0.01 compared to that of Nor; ** p<0.05 compared to that of Nor
p<0.01 compared to that of Dox; ## p<0.05 compared to that of Dox

IV. 考 察

서양의학에서 암치료 방법은 크게 수술요법, 방사선요법, 화학요법, 면역요법 등이 쓰이고 있다. 대개 장기의 암은 병소의 절제이후에도 수술의 血行轉移나 淋巴節行性轉移, 수술조작에 의한 암세포의 확산 등에서 기인하는 미소잔류가 병소에서 재발되며 이러한 미소잔류 전이 병소는 수술이나 방사선 요법 등의 국소요법으로는 제어하기 어렵고 화학요법이나 면역요법 등의 전신요법의 병용이 필요하다^{2,8,12}.

항암화학요법의 발달은 용모막암에 methotrexate를 사용하여 완치효과를 얻음으로써 본격적으로 시작되었다.

최근까지 약 50여종의 항암제가 사용되고 있는데 대체로 알칼화제, 대사길항제, 식물성 알칼로이드,

항생제 및 내분비약제 등 약 5개 종으로 나누어 볼 수 있다. 대부분의 항암제는 세포내 유전인자의 본체인 핵산(nucleic acid)의 합성억제, 결합의 방식으로 그 기능을 손상시켜 효력을 발휘하는데 암세포에게만 선택적으로 작용하는 것이 아니라 암세포와 마찬가지로 세포분열이 활발한 정상세포에도 손상을 입히기 때문에 체중감소, 식욕부진, 탈모 기타 약물로 인한 독성 부작용 등이 생기며 이러한 부작용의 완화를 위한 연구가 아직도 활발히 진행중이다^{1,2)}.

Doxorubicin은 anthracycline계열의 항생제로 1960년대 개발된 이후 가장 흔히 사용되는 항암제의 일종이며³⁾, 현재 유방암종(breast carcinoma) 및 소형폐암(small cell carcinoma) 등의 치료에 주요 약물로 사용되고, 거의 모든 임상 화학요법에 포함되는 약물로 알려져 있다¹³⁾. 이외에도 난소 암종(ovarian carcinoma) 및 연부 조직 육종(soft tissue sarcoma) 등의 치료에도 널리 사용되고 있으며 현재까지 항암 치료제에 사용되고 있는 anthracycline 계열의 약물 중 Doxorubicin이 가장 효과가 뛰어나며 가장 광범위하게 적용될 수 있다고 하였다^{4,14)}.

그러나 Doxorubicin은 심한 독성 특히 심장독성(cardiotoxicity)을 나타내는데 이러한 Doxorubicin의 심장독성은 현재까지 3가지 정도로 분류될 수 있다. 즉, Doxorubicin의 단회투여에 의해 주로 유발되는 부정맥을 동반한 급성 심근 손상⁵⁾ 반복투여에 의해 유발되는 근 세포의 변성과 세포화를 주요 증상으로 하는 심근 질환¹⁵⁾ 및 Doxorubicin 투여 종료 후 장기간이 지난 후 수반되는 심실의 장애(ventricular dysfunction) 등이다⁶⁾. 이중 두 번째인 반복투여 후 유발되는 심근세포의 변성과 세포화가 가장 문제시되고 있으며, 이로 인해 그 탁월한 효과에도 불구하고 Doxorubicin의 임상적 사용이 극히 제한되고 있다. Doxorubicin은 종양이 유발된 환자에 있어서 용량의존성으로 생존율이 증가되나, 이 약물이 가지고 있는 독성문제 때문에 임상 적용범위가 극히 제한되고 있어, 이들의 독성을 경감시키는 다른 약물과의

병용을 위한 연구들이 현재까지 진행되고 있다³⁾. 즉, Massé 등은 4개의 펩타이드로 구성된 단백질인 Goralatide의 Doxorubicin 독성 완화 효과를 보고하였으며¹¹⁾, Saad 등은 철 이온을 chelating하는 물질인 deferoxamine에 의한 Doxorubicin 독성완화 효과를 보고하는 등¹⁶⁾ Doxorubicin 독성을 완화시켜 이 약물이 가지고 있는 항암효과를 극대화하려는 시도는 많이 진행되었으나, 이들 대부분의 약물들이 현재 임상 test 진행 중일 뿐 실제로 임상에 적용된 예는 아직까지 없다.

半夏瀉心湯은半夏를 포함한 약 7종의 한약제로 구성된 처방으로 <傷寒論>의 太陽病下編에 “傷寒五六日, 嘔而發熱者, 柴胡湯證具, 而以他藥下之, 柴胡證仍在者, 復與柴胡湯. 此雖已下之, 不爲逆, 必蒸蒸而振, 却發熱汗出而解. 若心下滿而鞭痛者, 此爲結胸也. 大陷胸湯主之. 但滿而不痛者, 此爲痞, 柴胡不中與之, 宜半夏瀉心湯” 이라고 언급된 이래 임상에서는 本方을 急慢性胃炎, 消化性潰瘍, 消化器出血, 慢性結腸炎, 噴門痙攣, 口腔粘膜潰瘍, 妊娠惡阻, 胃下垂, 痢疾, 泄瀉, 便秘, 膽囊炎, 眩暈, 過敏性鼻炎, 氣管支哮喘 등의 질병에 응용하고 있다¹⁷⁻⁸⁾.

調和腸胃劑의 대표적인 處方인 半夏瀉心湯은 溫化寒痰藥인半夏, 補氣藥인人蔘과甘草 및 大棗, 溫裏藥인乾薑, 清熱燥濕藥인黃芩과黃連으로 구성되어 있으며 구성 약재 각각의 효능을 살펴보면,半夏는 味가 辛苦하여 胃에 들어가 辛味로는 開痞散結하고 苦味는 降氣止嘔하여 痞滿을 除하고 嘔逆症을 멈추게 하며, 乾薑은 辛溫祛寒하고, 黃芩 黃連의 苦寒은 泄熱하고, 人蔘 大棗는 中氣를 補益한다. 甘草는 脾胃를 補하고 諸藥을 調和롭게 하고 炙하면 補脾胃의 效가 증대된다¹⁹⁻²⁰⁾.

따라서 Doxorubicin과 같은 만성적인 惡液質성 질환을 유발하는 독성 물질에 양호한 효과를 나타낼 것으로 생각되어, Doxorubicin의 투여 시 특히 문제되고 있는 심장 독성 및 부작용에 따른 임상증상에半夏瀉心湯이 미치는 영향을 평가하기 위해 心室의

무게 변화 및 체중감소, 식욕부진, 운동실조, 탈수 등의 임상 증상의 변화를 비교 검토하고자 하였다.

Doxorubicin의 투여시 현저한 체중의 감소가 초래된다는 것은 이미 잘 알려져 있는 사실이며²¹⁻³⁾, 본 실험의 결과 이전의 보고들²¹⁻³⁾과 유사하게 Doxorubicin을 이틀에 걸쳐 3회 복강주사하여 총 7.95mg/kg을 투여한 Dox 군에서 투여 다음 날인 Day 1부터 정상군에 비해 현저한 체중 감소가 관찰되었으며, 이후 시간에 따라 더욱 심한 체중의 감소를 나타내었다. 그러나 半夏瀉心湯을 투여한 군에서는 이러한 체중 감소가 500mg/kg 투여군에서는 투여 2일부터, 250mg/kg 투여군에서는 투여 6일부터 유의성 있게 감소되는 것으로 관찰되어 半夏瀉心湯이 Doxorubicin으로 유발되는 체중감소를 경감시키는 것으로 관찰되었다. 한편 본 실험의 결과 Doxorubicin을 투여한 군에서 체중 감소이외에 식욕부진, 운동실조 및 탈수 증상이 Doxorubicin 투여 종료 다음날부터 관찰되었으나, 이들 임상증상의 정도가 半夏瀉心湯 투여군에서는 용량의존성으로 완화 또는 억제시키는 것으로 관찰되어 이 약물이 Doxorubicin에 의해 유발되는 체중 감소뿐만 아니라 일반적인 임상증상 역시 경감시킬 수 있을 것으로 생각된다.

Doxorubicin에 의한 심장독성은 현재까지 3가지 정도로 분류될 수 있다. 즉, Doxorubicin의 단회투여에 의해 주로 유발되는 부정맥을 동반한 급성 심근손상⁵⁾, 반복투여에 의해 유발되는 근 세포의 변성과 공포화를 주요 증상으로 하는 심근 질환¹⁵⁾ 및 Doxorubicin 투여 종료 후 장기간이 지난 후 수반되는 심실의 장애(ventricular dysfunction) 등이며⁶⁾, 이러한 심장독성 때문에 Doxorubicin의 적용 및 사용량이 극히 제한된다²⁴⁾. Chakrabarti 등은 Doxorubicin 3mg/kg을 단회 정맥투여한 rat에서 울혈성 심부전(congestive cardiac failure)에 의한 사망례가 관찰되며, 이러한 사망례는 필수 지방산에 의해 감소된다고 하였다²⁵⁾. 또한 Saad 등은 Doxorubicin에 의해 유

발되는 심근 및 심장의 과산화성 손상이 iron chelating 효과가 있는 deferoxamine에 의해 경감된다고 하였고¹⁶⁾, Agha 등은 은행나무(*Ginkgo biloba*) 추출물에 의한 Doxorubicin 심장독성의 완화효과를 보고하였고²⁶⁾, Della Torre 등은 Doxorubicin에 의한 심장독성 즉, 심근병증, 심장의 확대 및 중량의 증가 등의 증상들이 Doxorubicin 투여 8주후까지도 지속되며, 시간 경과에 따라 더욱 심해진다고 하였다²⁷⁾. 이외에도 Doxorubicin에 의한 심장독성은 metallothionein, endothelin-1, dextrazoxane 및 beta-carotene에 의해 완화되는 것으로 알려져 있으나^{3,28-30)}, 아직까지 실용화된 물질은 없다. 한편 Doxorubicin에 의한 심장독성의 발현은 angiotensin 변환효소(converting enzyme) 억제제인 zofenopril과 같은 약물에 의해 Doxorubicin에 의해 유발된 심장 중량의 증가가 감소되므로 angiotensin의 관련성을 부정할 수 없으며³¹⁾, 심장에 대한 직접적인 apoptosis 작용에 의해 유발될 가능성 역시 제기되고 있다³²⁾. 본 실험의 결과 Doxorubicin을 투여한 Dox 군에서는 현저한 심장의 절대 및 상대 중량의 증가가 관찰되었으며, 심장의 총혈 및 확대 소견 역시 인정되어 이전의 보고들과 같은 유형의 심장독성²⁵⁻⁷⁾이 초래되었다. 그러나 半夏瀉心湯을 투여한 군에서는 용량 의존성으로 심장의 상대 및 절대 중량이 Dox 군보다 감소되었으며, 심장의 총혈 및 확대 역시 Dox 군보다 경미한 점으로 미루어 보아 半夏瀉心湯 추출물의 투여가 Doxorubicin에 의한 심장 독성에 어느 정도 유효한 것으로 관찰되었다.

이상에서 Doxorubicin에 의해 유발된 체중 감소, 식욕부진, 운동실조 및 탈수와 같은 임상증상 및 심장의 중량증가와 변화와 같은 독성 증상들이 半夏瀉心湯 추출물투여에 의해 용량 의존성으로 완화되므로, 半夏瀉心湯이 Doxorubicin에 의한 독성완화에 효과적일 것으로 생각되나, 정확한 유효용량을 알 수 없으므로 금후 이 방면으로의 연구가 수행되어야 할 것으로 생각되며, 또한 세포 level에서의 변화에

미치는 영향과 半夏瀉心湯의 작용 기전 역시 밝혀져야 할 것으로 생각된다.

V. 結 論

Doxorubicin에 의해 유발되는 독성에 대한 半夏瀉心湯의 효과를 알아보기 위해, Massé 등(1998)의 방법에 따라 Doxorubicin을 three injection protocol로 복강 투여한 후 半夏瀉心湯 추출물을 1 주간 경구 반복투여 후, 체중 및 기타 임상 증상의 변화와 심장의 무게 및 부검소견을 비교하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Doxorubicin 투여에 의해 유발된 체중감소가 半夏瀉心湯 추출물 투여에 의해 용량 의존성으로 억제되는 것으로 관찰되었다.
2. Doxorubicin 투여에 의해 유발되는 식욕부진, 운동실조 및 탈수 증상이 半夏瀉心湯 추출물 투여에 의해 용량 의존성으로 감소되는 것으로 관찰되었다.
3. Doxorubicin 투여에 의해 유발된 심장의 절대 및 상대 중량의 증가와 심장의 울혈 및 확대 소견이 半夏瀉心湯 추출물 투여에 의해 용량 의존성으로 억제되는 것으로 관찰되었다.

이상에서 Doxorubicin에 의해 유발된 체중 감소, 식욕부진, 운동실조 및 탈수와 같은 임상증상과 심장의 중량 변화 및 부검소견상의 이상과 같은 독성 증상들이 半夏瀉心湯 추출물투여에 의해 용량 의존성으로 완화되므로, 半夏瀉心湯이 Doxorubicin에 의한 독성완화에 효과적일 것으로 생각된다.

參 考 文 獻

1. 徐滿正. 최신치료위압. 1. 서울;고려의학 1991: 485.
2. 홍사석. 이우주의 약리학강의. 1. 서울;선일문화사 1990:602.
3. Sun, X., Zhou, Z., Kang, Y. J.. Attenuation of Doxorubicin chronic toxicity in metallothionein-overexpressing transgenic mouse heart. *Cancer Res.* 2001; 61:3382-3387.
4. Weiss, R. B.. The anthracyclines: will we ever find a better Doxorubicin *Semin. Oncol* 1992;19:670-86.
5. Steinberg, J. S., Cohen, A. J., Wasserman, A. G., Cohen, P., Ross, A. M.. Acute arrhythmogenicity of Doxorubicin administration. *Cancer* 1987;60:1213-8.
6. Steinherz, L. J., Steinherz, P. G., Tan, C. T., Heller, G., Murphy, M. L.. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *J. Am. Med. Assoc.* 1991; 266:1672-7.
7. Duncan, R., Coatsworth, J. K. and Burtles, S.. Preclinical toxicology of a novel polymeric antitumour agent. HEMA copolymer-Doxorubicin(PK1). *Hum. Exp. Toxicol* 1998; 17:93-104.
8. 문구, 정병학, 김병주. 압, 동서의학결합치료2. 1. 익산;원광대학교출판국 1998:233-4.
9. 최달영, 김준기. 傷寒論解釋. 1. 서울;대성출판사 1995:228-30.
- 10.李克光. 金匱要略註釋. 1. 北京;人民衛生出版社 1989:486-7.
11. Massé, A., Ramirez, L. H., Bindoula, G., Grillon, C., Wdzieczak-Bakala, J., Raddassi, K., etc.. The tetrapeptide acetyl-N-Ser-Asp-Lys-Pro

- (Goralatide) protects from Doxorubicin-induced toxicity: improvement in mice survival and protection of bone marrow stem cells and progenitors. *Blood* 1998;91:441-9.
12. 해리슨 내과학 편찬위원회. 해리슨내과학. 13. 서울;정담 1980-920.
 13. Ranson, M. R., Cheeseman, S., White, S., Maqrgison, J.. Caelyx(stealyh lipomal Doxorubicin) in the treatment of advanced breast cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2001; 37:115-20.
 14. Neale, M. H., Lamont, A., Hindley, A., Kurbacher, C. M. and Cree, I. A.. The exo vivo effect of high concentration of Doxorubicin on recurrent ovarian carcinoma. *Anticancer Drugs.* 2000;11:865-71.
 15. Von Hoff, D. D., Layard, M. W., Basa, P., Davis, H. L. Jr., Von Hoff, A. L., Rozenzweig, M., etc.. Risk factors for Doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann. Intern. Med.* 1979;91:710-7.
 16. Saad, S. Y., Najjar, T. A., Al-Rikabi, A. C.. The preventive role of deferoxamine against acute Doxorubicin-induced cardiac, renal and hepatic toxicity in rats. *Pharmacol. Res.* 2001;43:211-8.
 17. 朱旺錫, 朴賢俊, 尹炳局, 鄭成伊, 朴宣東. 半夏瀉心湯이 CC14로 유도된 간중독 흰쥐에 미치는 영향. *大韓本草學會誌.* 1999;14(2):51-9.
 18. 裴秉哲. 標準臨床方劑學. 3. 서울;成補社 1995: 123-5.
 19. 全國韓醫科大學 本草學教室. 本草學. 3. 서울;永林社 1995:178-81, 334-5, 448-9, 531-3, 540-3.
 20. 李尙仁, 金東傑, 金永坂, 盧昇鉉, 朴宣東, 李暎鍾, 周榮丞. 방제학. 2. 서울;영림사 1994:100-2.
 21. Herman, E. H., Zhang, J., Chadwick, D. P. and Ferrans, V. J.. Comparison of the protective effects of amifostine and dexrazoxane against the toxicity of Doxorubicin in spontaneously hypertensive rats. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2000;45:329-34.
 22. Danesi, R., de Tacca, M., Bernardini, C., Penco, S.. Exogenous Doxorubicinol induces cardiotoxic effects in the rats. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1987;23:907-13.
 24. Platel, D., Bonoron-Adele, S., Robert, J.. Role of daunorubicinol in daunorubicin-induced cardiotoxicity as evaluated with the model of isolated perfused rat heart. *Pharmacol. Toxicol* 2001;88:250-4.
 25. Chakrabarti, K. B., Hpewell, J. W., Wilding, D., Plowman, P. N.. Modification of Doxorubicin-induced cardiotoxicity. effect of essential fatty acids and ICRF-187(dexrazoxane). *Eur. J. Cancer* 2001;37:1435-42.
 26. Agha, A. M., El-Fattah, A. A., Al-Zuhair, H. H., Al-Rikabi, A. C.. Chemopreventive effect of *Ginkgo biloba* extract against benzo(a) pyrene-induced forestomach carcinogenesis in mice: amelioration of Doxorubicin cardiotoxicity. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2001;20:39-50.
 27. Della Torre, P., Podesta, A., Imondi, A. R., Moneta, D., Sammartini, U., Arrigoni, C., etc.. PNU159548, a novel cytotoxic antitumor agent with a low cardiotoxic potential. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2001;7:355-60.
 28. Suzuki, T., Miyachi, T.. A novel pharmacological action of ET-1 to prevent the cytotoxicity of Doxorubicin in cardiomyocytes. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Com. Physiol* 2001;;1399-406.
 29. Samelis, G. F., Stathopoulos, G. P., Kotsarelis,

- D., Dontas, I., Frangia, C. Karayannacos, P. E.. Doxorubicin cardiotoxicity and serum lipid increase is prevented by dexrazoxane(ICRF-187). *Anticancer Res.* 2001;18:3305-9.
30. Lu, H. Z., Geng, B. Q., Zhu, Y. L., Yong, D. G.. Effects of beta-carotene on Doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1996;17:317-20.
31. Sacco, G., Bigioni, M., Evangelista, S., Goso, C., Manzini, S., Maggi, C. A.. Cardioprotective effects of zofenopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, on Doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat. *Eur. J. Pharmacol* 2001;414:71-8.