

국내 폐암에 대한 한약물의 최신 실험연구 경향

박승찬 · 유화승 · 조종관 · 이연월

대전대학교 한의과대학 동서암센터

Abstract

Recent Experimental Tendency for Herbal Medicines Treating Lung Cancer in South Korea

SeungChan Park, HwaSeung Yoo, ChongKwan Cho, YeonWeol Lee

East-West Cancer Center, Oriental Medical College of Daejeon University

Objectives: The purpose of this study is to suggest better directions in experimental researches about finding new drug derived from herbs in South Korea.

Methods: We investigated available manuscripts on anti-lung cancer herbal extracts which is used in South Korea by using available electric library, and made diagrams.

Results: Many herbs are used in treatment of lung cancer based on traditional oriental medical theory. In Korea, researches for this field have been activated since 2000. But we haven't found the substance showing remarkable anti-tumor effect on lung cancer. And many of the experiment have been designed similar way and also have similar weak points in explanation about the apoptotic mechanism.

Conclusions: From this results, we have found 10 herbs, 4 pharmacopunctures and 13 herbal decoctions to be conducted experimental studies for lung cancer from 2000 to 2008 in South Korea.

Key words : lung cancer, herb, herbal decoction, pharmacopuncture, in vitro, in vivo

I. 서 론

암은 한국인의 사망원인 1위를 차지하고 있으며 그 중에서도 폐암에 의한 사망률이 가장 높다. 폐암에 의한 사망률은 90년대 초에

위암, 간암에 이어 3위였으나, 2000년부터는 위암을 제치고 사망원인 1위로 급상승하였으며, 1991년에 비해 사망률이 가장 많이 증가한 암으로 집계되었다¹⁾. 이 추세는 2000년 이후에도 지속되어 폐암으로 인한 사망률은 꾸

준한 증가세를 유지해서 2000년 남성의 전체 사망률 중 6.43%를 차지하던 것이 2006년에는 7.57%를 차지하였다²⁾.

폐암에 대한 치료는 확진 후 우선시 되는 것은 수술이 가능하면 외과적 수술로서 종양을 제거하고 남아있는 암세포의 제거와 전이 및 재발 방지를 위해서 화학요법과 방사선치료를 실시하게 되는데, 폐암은 대부분이 III~IV기에 이르러서야 확진되므로 수술이 가능한 경우는 1/4에 불과하다³⁾. 최근에는 암의 발생을 억제하는 것으로 생각되는 여러 종류의 암 억제 유전자가 밝혀지면서 폐암의 발병기전에 대한 이해가 넓어졌으며, 이를 이용한 유전자 치료가 시도되고 있는 추세이다⁴⁾.

현재 서양의학에서 암 치료의 대표적인 치료법으로는 외과적 수술요법, 방사선요법, 화학요법 등이 주를 이루고 있으나 폐암치료의 경우 수술요법과 방사선요법은 국소적인 부위에만 사용하는 한계가 있고 재발률도 높아 전신적인 화학요법이 주로 사용되고 있다. 그러나 현재 사용되고 있는 항암치료제들의 대부분은 그 뛰어난 효능에도 불구하고 치료과정에서 동반되는 심각한 부작용, 즉 세포독성이나 장기독성 때문에 그 사용에 위험성을 배제할 수는 없다. 이에 항암치료제의 세포독성이 없는 농도에서도 세포고사 신호전달계를 활성화하여 암세포를 고사시킬 수 있는 한약물 중에서 복합처방, 단일처방 혹은 성분을 규명하는 연구는 암 치료에서 새롭게 연구되고 있는 분야이다⁵⁾. 또한, 단독으로 치료에 사용되는 것 외에도 화학요법제와 병용하여 화학요법의 치료율을 높이고 부작용을 최소화하는 방향의 연구도 활발히 진행 중에 있다.

본 연구에서는 2000년 이후부터 현재까지 국내에서 이루어진 폐암에 대한 한약물의 항암효과에 대한 연구결과에 대해 소개하여 현재의 연구진행 상황을 고찰하고자 한다.

II. 연구방법

폐암은 1990년대 초, 위암, 간암에 이어 암 사망원인 3위에 속하였으나 꾸준히 증가세를 보여 2000년대 초에는 여타 암을 제치고 암 사망원인 1위에 속하였다. 그러나 이러한 증가세에도 불구하고 해당 질환에 대한 연구는 적은 편에 속한다. 한국학술정보에서 국내학회지에 제출된 논문을 검색한 결과 폐암에 대한 논문은 총 1414건이 검색되었다. 암 사망원인 2위에 해당하는 위암이 2211건이 검색되는 것을 고려하면 폐암에 대한 연구가 부족했음을 알 수 있다.

폐암의 치료율 개선 미약, 화학요법에 따른 부작용 폐해를 해결하기 위한 방안으로 여타 약물 및 천연물질에 대한 연구가 이뤄지기 시작했으며 첫 연구는 1997년 이뤄진 녹차를 이용한 *in vivo* 실험이었다. 이 실험에서 tobacco-specific nitrosamine 4-(methyl nitrosamino-1-(3-pyridyl)-1-butanone)으로 폐암을 유발시킨 A/J mouse에게 녹차와 그 주성분인 epigallocatechin gallate, caffeine을 경구 투여한 결과, 폐선종 형성을 억제하는 효과가 관찰되었다⁶⁾. 그러나 본격적인 폐암에 대한 한약물의 항암효과에 대한 연구는 2000년 이후부터 이뤄진 경향을 보여 이 시기의 연구에 대해 주로 고찰하고자 한다.

본 장에 인용된, 국내에서 2000년 이후로 폐암에 대한 한약물의 항암효과에 대한 논문은 2008년 5월까지 한국학술정보, 한국교육학술정보원, 국회도서관 웹사이트에서 “폐암”을 검색어로 하여 검색한 결과를 토대로 목록을 작성한 후 전자파일을 다운받거나 각 도서관 및 학회에 의뢰, 원문복사를 하는 방법으로 자료를 수집하였다. 39편의 논문은 모두 실험논문이었다. 39편의 실험논문 중 13편은 단일약물에 대한 연구였고, 13편 모두 *in vitro* 실험이었다. 4편은 약침에 대한 *in vitro* 실험이었으며, 22편은 복합약물처방에 대한 연구였다. 22편의 복합약물처방에 대한 연구 중 4편은 *in vivo* 실험이었고,

18편은 *in vitro* 실험이었다. 단일 약물로는 동충하초, 원화, 부자, 세신, 울금, 산두근, 여성초, 소목, 길경 삼칠근의 10종이 연구되었고 약침으로는 수삼약침, 인삼약침, 홍삼약침, 봉독약침의 4종이 연구되었으며, 복합약물처방으로는 길경탕, 오묘탕, 인삼사폐탕, 경옥고, 가감십전대보탕, 가감증액탕, 보중익기탕, 사백산, 위경탕, 팔진탕합화적환, 정력대조사폐탕, 보폐양영진, 삼기보폐탕의 13종이 연구되었으며 수종약물들에 대한 종합적 연구가 이뤄진 논문도 1편이 있었다. 2편 이상 연구된 단일약물 및 복합한약물처방은 길경, 산두근, 길경탕, 보중익기탕, 사백산, 위경탕, 인삼사폐탕 등 7종이 있었다.

III. 결 과

1) 길경의 폐암 항암효과에 대한 연구

길경(*Platycodi radix*)은 거담, 해수, 기관지염, 호흡곤란, 편도선염 등 염증성 호흡기 질환에 전통적으로 많이 사용되어서 폐암치료에 흔히 쓰이는 약재로, 단일 추출물로 연구되었을 뿐만 아니라 길경이 포함된 많은 복합약물처방이 연구되었다. 길경 단일 추출물에 대한 논문은 3편으로, 길경 수추출물을 이용한 연구에서 처리농도 의존적으로 A549폐암세포의 생존율을 현저하게 감소시키고 이는 특히 sub-G1기의 증식을 억제시키며 apoptotic body를 증가시켜 apoptosis를 유발시키는 과정과 연관이 있을 것이며 apoptosis 조절에 관여하는 Bcl-2 family 유전자 중 Bcl-2의 mRNA 및 단백질의 발현을 감소시켰고 Bax의 발현은 증가시켰다. 이 과정에서 전형적인 apoptosis에 의한 세포사에서 관찰되는 PARP, β -catenin 및 PLC- γ 1 단백질의 발현저하 및 분해현상이 관찰되었고 COXs의 단백질 발현을 동시에 감소시켰으며, 그에 따른 PGE2의 생성도 처리농도 의존적으로 감소되었다⁷⁾. 또한

길경추출물 처리에 의한 cyclin 변화 관찰여부에서는 cyclin D1이 특이적으로 발현이 감소되었으며 고농도 처리군에서는 Cdk2 및 Cdk4가 부분적으로 발현이 저하되었다. 그리고 종양억제 유전자 p53의 발현이 mRNA 및 단백질 수준에서 모두 처리농도 의존적으로 증가되었으며, Cdk inhibitors 중에서 p21 및 p27 단백질의 발현 또한 모두 증가되었다⁸⁾. 그밖에도 길경추출물은 A549 폐암세포에서 telomerase 활성을 유의하게 감소시켰으며 human telomerase reverse transcriptase(hTERT) mRNA의 발현을 감소시켰다⁷⁻⁹⁾.(표 1)

표 1. 길경의 폐암 항암효과에 대한 연구

발표논문	연도
길경이 인체 폐암세포에 미치는 영향에 대한 실험적 연구	2003
길경 수용액 추출물에 의한 인체 폐암세포의 성장억제 기전 연구	2003
길경 수용액 추출물이 인체 폐암세포의 세포주기 및 Telomere 조절에 미치는 연구	2004

2) 산두근의 폐암 항암효과에 대한 연구

산두근에 관한 연구는 2편이 발표되었다. 산두근 추출물은 A549폐암세포에서 apoptosis를 유발하여 증식을 억제하나 p53 및 p21은 전사 및 번역 수준에서 변화를 일으키지 않아 세포주기 특이적인 교란현상이 동반되지 않는 한편, Bcl-2 및 Bcl-X_L의 발현을 감소시키고 caspase-3 및 caspase-9 활성형 단백질의 발현이 증가되어 mitochondrial pathway에 의한 apoptosis와 연관이 있을 것으로 추정되고 있다. 또한 COX-2와, COX-2에 의해 생성이 조절되는 PGE2를 농도 의존적으로 감소시키고 hTERT의 mRNA 발현이 다소 감소되는 경향을 성을 보여 telomerase의 활성 또한 다소 감소시키는 것이 관찰되었다¹⁰⁻¹¹⁾.(표 2)

표 2. 산두근의 폐암 항암효과에 대한 연구

발표논문	연도
산두근 추출물에 의한 인체 폐암세포 apoptosis 유발에 관한 연구	2007
산두근 추출물이 인체폐암세포의 COX-2 발현 및 PGE ₂ 생성에 미치는 영향	2007

3) 기타 단일 약물의 폐암 항암효과에 대한 연구

소목추출물은 A549 폐암세포에서 caspase 3-like cysteine protease의 활성화, PARP 단백질의 분해 촉진 및 ATP 감소를 통하여 apoptosis를 유도시킴으로써 항암작용을 나타내는 것으로 보고되었다. 동충하초 추출물로 처리한 A549 인체 폐암세포의 성장억제는 apoptosis 유발과 밀접한 관련이 있었으며, apoptosis 유발과정에 COX-2 특이적 발현 저해에 따른 PGE₂의 생성 저하와 Bcl-2 family 유전자군들의 뚜렷한 변화 없이 caspase가 활성화되었으며, caspase의 활성화에는 IAP family 유전자들이 선택적인 발현감소가 연관이 있다는 것이 관찰되었다. 그러나 동충하초에 의한 폐암세포의 성장억제 기전을 명확하게 알 수는 없으며, 암세포의 세포주기 교란 및 apoptosis 유발 기전해석과 관련된 후속 연구들이 수행되어야 할 것으로 사료된다. 원화에서 yuanhuacine이라는 암세포성장억제성분이 분리되었으며 이 물질은 A549 폐암세포에 대해 탁월한 저해활성을 보인 반면 Col2, HT29, SNI-68, HL-60에 대해서는 저해활성효과를 보이지 않았으며 사람 정상 폐세포인 MRC-9에 대해서도 저해활성효과를 나타내지 않아 암세포 선택성이 높은 것으로 나타났다. 또한 이 물질은 G arrest를 유발해서 암세포 성장을 억제시키며 pAkt 및 pSK3 β 를 강하게 억제했다. 부자추출물은 A549, H460, H23, H175 인간 폐암세포에 독성을 나타냈으며 wild type p53을 발현하는 폐암세포에서는 p53발현의 증가를 통하여 세포독성을 나타냈으며 mutated p3을 발현하는

폐암세포에서는 Bcl-2의 발현 감소를 통하여 세포독성을 유도하는 것으로 나타났다. 세신은 A549 폐암세포에서 농도의존적인 세포 증식억제가 관찰되었으며, apoptosis가 유발된 형태학적 변화를 보였고 Bcl-2 단백질 발현이 감소되고 PARP와 β -catenin 단백질이 단편화되고 종양억제 유전자 p53이 발현과는 독립적으로 p21이 증가가 일어났으며, COX-1의 양은 변화가 없는 데 반해 COX-2의 양은 감소되는 것이 전사 및 단백질 수준에서 모두 관찰되었다. 올금은 폐암, 자궁암, 신경교종, 전립선암세포에 대해서 처리한 결과 다른 암세포주에서는 별 변화가 없는 것에 비해 A549폐암세포와 HeLa 자궁암세포에서 형태학적 변화가 나타나고 살상효과 및 암세포 증식억제 효과가 농도 의존적으로 유의성 있게 나타났다. 또한 mitochondria 막전위가 감소하고 Bcl-2 유전자를 감소시키고 단백질 수준의 발현을 감소시킨 반면 Bax 유전자를 증가시키고 단백질 수준에서에서의 발현을 증가시키는 결과를 보였다. 어성초의 메탄올 추출물이 A549 인체 폐암세포에서 암세포의 증식억제와 세포의 형태적 변화, 암세포 생존율이 감소하는 양상을 보였으며 apoptosis임을 의미하는 apoptotic body를 비롯한 특이소견이 관찰되었으며 Bax 유전자 발현에는 거의 영향을 주지 않은 반면, Bcl-2의 발현은 전사 및 번역수준 모두에서 매우 감소시켰다. 또한 caspase-3, caspase-8 및 caspase-9의 활성화는 증가되었으며 PARP, β -catenin, PLC- γ 1 단백질의 발현이 감소되는 결과가 보고되었다. 삼칠근은 A549 폐암세포에 작용하여 apoptosis로 보이는 세포독성을 보였으며 Bax 단백질 발현을 증가시키고, Bcl-2 단백질 발현을 감소시키고 caspase-3활동을 증가시킴으로써 Bax 의존적인 caspase-3 활성화를 통해 apoptosis를 유발한다고 알려졌다¹²⁻¹⁹. (표 3)

표 3. 기타 단일 약물의 폐암 항암효과에 대한 연구

발표논문	연도
폐암세포주에 대한 소목 수추출물의 세포고사 유도효과	2002
동충하초의 인체 폐암세포 증식억제에 관한 연구	2004
원화의 암세포 성장 저해 활성 물질 규명 및 작용기전 연구	2004
폐암세포에 대한 부자 추출물의 독성 효과	2006
세신 추출물에 의한 인체 폐암세포 A549의 사멸에 관한 연구	2006
울금의 폐암, 자궁암, 신경교종 및 전립선암에 대한 항암효과 연구	2006
어성초 메탄올 추출물에 의한 A549 인체 폐암세포 사멸유도에 관한 연구	2007
삼칠근의 인간 폐암세포에서 Bax 및 Bcl-2 발현 조절을 통한 세포사멸유도효과	2007

4) 약침의 폐암 항암효과에 대한 연구

암 치료에 제시된 한의학적 치료법 중 약침요법이 이용되기 시작하면서 약침액을 이용한 실험논문이 4편 발표되었다. 봉독약침액은 봉독을 희석해서 사용하는 약침으로 봉독의 생화학적 특이물질 중 주성분인 melittin은 A549 폐암세포에서 생존율이 감소하고 apoptosis에 관여하는 Bcl-2 family 유전자 중 Bcl-X_{SL}의 mRNA 및 단백질 발현이 감소되고 Bax유전자의 발현은 증가되며, caspase-3 및 caspase-9를 활성화시켰지만 p53 및 Cdk inhibitor p21의 발현에는 영향을 미치지 못했다고 보고되었다. 홍삼약침은 증류추출식 약침조제법을 따라서 한약에 존재하는 氣味 중 氣만을 이용하는 방법으로, 해당 약침액을 A549 폐암세포에 처리한 결과 Cox-2가 정상상태로 감소되고, Bax의 발현은 차이를 보이지 않은 반면, BCL-2 mRNA 발현이 감소되는 것을 관찰하였다. 인삼증류약침과 수삼증류약침도 유사한 실험결과를 보였다²⁰⁻²³⁾.(표 4)

표 4. 약침의 폐암 항암효과에 대한 연구

발표논문	연도
Bax의 발현증가 및 Caspase의 활성을 통한 봉독약침액 Melittin의 인체폐암세포 Apoptosis 유발에 관한 연구	2004
A549 폐암세포와 Sarcoma-180 복강암에 대한 홍삼 증류약침의 영향에 관한 실험적 연구	2004
A549 폐암세포와 Sarcoma-80 복강암에 대한 인삼 증류약침의 영향에 관한 실험적 연구	2004
A549 폐암세포와 Sarcoma-80 복강암에 대한 수삼 증류약침의 영향에 관한 실험적 연구	2004

5) 사백산의 폐암 항암효과에 대한 연구

사백산의 항암효과에 대한 연구는 3편이 있다. 사백산은 《小兒藥證直訣》에 수록된 처방으로 지골피, 상백피로 구성되며 호흡기계에 미치는 영향과 항알러지 작용에 대해 연구되었다. 사백산은 A549 폐암세포를 apoptosis로 사멸시키며 이 과정에서 PARP와 β-catenin 단백질 분해가 발생하며 apoptosis와 관련해서 Bax family와 caspase-3 활성화에는 영향을 미치고 p53,p21,p27의 발현이 증가되었으나 COXs의 발현에는 영향을 미치지 못했다. 그러나 사백산이 암세포의 세포주기 분포에 미치는 영향을 비교한 결과 G1기에 속하는 세포수가 가장 많이 증가하였다는 점에 착안한 또 다른 실험에서, 사백산의 apoptosis는 세포주기 G1/Srl의 진행을 억제시킨 G1 arrest 유발로 인함이며, 이에 관련해서 cyclin 및 Cdk의 발현에는 유의한 차이가 없었으나 p53, p21의 발현이 특이하게 증가한 점이 관찰되었다²⁴⁻²⁵⁾.(표 5)

표 5. 사백산의 폐암 항암효과에 대한 연구

발표논문	연도
인체 폐암세포에 대한 사백산의 실험적 연구	2002
사백산에 의한 인체 폐암세포의 G1기 성장 억제기전에 관한 연구	2002
사백산 추출물에 의한 인체 폐암세포의 apoptosis 유도 기전에 관한 연구	2003

6) 인삼사폐탕의 폐암 항암효과에 대한 연구

인삼사폐탕은 《醫學入門》에 수록된 처방으로 연교, 황금, 치자, 상백피, 대황주증, 지각, 인삼, 박하, 길경, 행인, 감초로 구성되며 이에 대한 연구는 2편이 보고되었다. 인삼사폐탕은 A549 폐암세포에서 apoptosis로 인한 심한 세포 성장억제를 일으켰으며 이는 sub G1기 증가가 관찰된다는 점에서 세포주기 G1 arrest 유발과 관련이 있었다. PARP 및 β -catenin 단백질 분해가 관찰되었고 Bax의 발현변화 보다는 Bcl-XL의 발현억제에 의한 것이며 cyclooxygenase와는 연관성이 없었다. 또한 p53, p27이 특이적으로 발현 증가되었고 pRB 단백질은 농도 의존적으로 인산화가 억제되었다²⁶⁻²⁷.(표 6)

표 6. 인삼사폐탕의 폐암 항암효과에 대한 연구

발표논문	연도
인체 폐암세포에서 인삼사폐탕에 의한 Cdk inhibitor p27의 발현 증가 및 pRB의 인산화 억제	2003
인삼사폐탕 추출물에 의한 인체 폐암세포의 Apoptosis 유도 기전에 관한 연구	2003

7) 위경탕의 폐암 항암효과에 대한 연구

위경탕은 천금위경탕이라고도 불리며 《外臺秘要》 《備急千金要方》에 기재된 처방으로 위경, 의이인, 도인, 과체로 구성되었으며 2편의 논문이 있다. A549 폐암세포에서 처리 농도 의존적으로 암세포가 심한 형태적 손상에 의한 부착력 상실로 인해 apoptosis가 발생하는 것을 PARP 및 PLC- γ 1 단백질의 발현저하 및 분해현상을 통해 확인했다. 위경탕이 apoptosis를 유발하는 기전에는 Bcl-X_L mRNA, cyclin E mRNA, COX-2 mRNA 및 단백질 발현 및 PGE₂ 생성을 감소시키고 telomerase mRNA 발현을 선택적으로 억제시키는 한편, p53, p21 및 caspase-3,

caspase-9이 활성화되는 것이 관련이 있다고 알려졌다²⁸⁻²⁹.

표 7. 위경탕의 폐암 항암효과에 대한 연구

발표논문	연도
위경탕이 인체 폐암세포에 미치는 실험적 연구	2003
천금위경탕이 인체 폐암세포에 미치는 실험적 연구	2004

8) 길경탕 및 가감길경탕이 폐암 항암효과에 대한 연구

기존에 호흡기질환에 처방하던 혼합한약물처방에 약물을 가감하여 폐암 치료를 위해서 구성하여 실험한 연구도 있었다. 길경탕은 《濟生方》에서 처음 수록된 처방으로 길경, 패모, 당귀, 과루인, 의이인, 지가, 상백피, 방풍, 황기, 감초, 행인, 백합, 생강으로 구성되었으며 인체 폐 세포에 미치는 영향 및 폐암주, 면역세포, 조직변화에 미치는 영향이 연구되었다. A549 폐암세포에 대해 폐암세포 고사 신호전달계 활성화 기전에 대한 연구에서 cisplatin과 병용 처방하여 사다리형의 DNA 분절과 핵분절 현상을 유도하고, histone 단백질 중 H2AX의 인산화를 유도하여 항암효과를 확인하였다. 또한 두 약물의 병용처방의 폐암세포 세포독성 상승효과는 그 작용기전으로 mitochondria의 막전위상실에 의한 caspase-3와 caspase-9 protease의 활성화와 PARP의 분절 그리고 Fas와 Fas-L이 발현 증가에 의한 세포고사 신호전달에 기인함을 보였다. 한편, 길경탕에서 일부 약물을 제외하고 清熱解毒, 消癰排膿, 活血化瘀, 利水降火의 작용이 있는 한약물을 가미한 가감길경탕은 길경, 패모, 당귀, 방기, 감초, 행인, 금은화, 적복령, 어성초, 전호, 정력자, 소염, 포공영, 천문동, 목단피, 적작약, 삼칠근, 진피, 석창포, 형개로 구성되었으며 A427 폐암세포에서 뚜렷한 세포독성을 보이며 세포주기 중 G1기에서 억제하며

DNA 합성을 억제하고 apoptosis 촉진효과는 Cpp32 protease의 활성 촉진을 통해서 이뤄지는 것이 확인되었다. 또한 발암유전자인 cyclin Da, c-Myc의 발현을 감소시키고 종양억제 유전자인 p53, p21/Waf1 및 Bax의 발현을 증가시켰다³⁰⁻³¹⁾.(표 8)

표 8. 길경탕 및 가감길경탕이 폐암 항암효과에 대한 연구

발표논문	연도
가감길경탕이 인체 폐암세포의 증식 및 사멸에 미치는 영향에 관한 연구	2001
폐암세포에서 길경탕의 항암기전연구	2002

9) 기타 복합한약물처방의 폐암 항암효과에 대한 연구

기타 연구된 혼합한약물처방에 대한 논문은 오요탕, 윤폐산, 가감십전대보탕, 보중익기탕, 팔진탕합화적환, 가감증액탕, 정력대조사폐탕 및 정력탕의 7편이 있다. 오요탕은 《丹溪心法》에 수록된 처방으로 마황, 행인, 감초, 길경, 형개로 구성되었으며, A549 폐암세포에 대해서 농도 의존적으로 27.4%에서 56.9%이 apoptosis로 인한 세포사멸을 보였고 이 과정에서 cyclin A 단백질 발현이 감소되고 p27발현이 증가되며 농도 의존적으로 G1기에 속하는 세포수가 많이 증가됨이 관찰되어 G1기에서 S기로의 전이에 중요한 역할을 하는 p27의 발현증가가 주로 관여하고 있었다. 윤폐산은 《東醫寶鑑》에 수록된 처방으로 폐모, 과루인, 청대로 구성되며, 윤폐산과 각각의 단미제에 의한 A549 폐암세포 증식억제효과에 대한 실험에서 윤폐산은 암세포의 변형을 일으켜 암세포성장을 현저하게 억제한 반면, 과루인과 청대 추출물은 비슷한 결과를 도출하였으나 폐모 추출물은 암세포에 별 영향을 미치지 않았다. 보중익기탕은 《內外傷辨惑論》 및 《脾胃論》에 수록된 처방으로 황기,

인삼, 백출, 감초, 당귀신, 진피, 승마, 시호로 구성되며 H460 폐암세포에서 농도 의존적으로 세포독성효과를 보였으며 DNA 분절 및 sub-G1 DNA양의 증가가 관찰됨으로써 apoptosis에 의한 세포독성임을 확인하였다. 이 과정에 관여하는 세포주기 조절자로서 p21/Cip1은 감소한 반면, p27/Kip1은 증가하였고 caspase-3가 활성화되어 PARP 분해가 나타났다. 정력대조사폐탕은 《金匱要略》에 수록되어 있으며 정력자와 대조로 구성되었고, 정력탕은 《普濟方》에 수록되어 있는 처방으로, 정력대조사폐탕에 상근백피가 첨가되어 구성되었다. 정력대조사폐탕과 정력탕은 A549 인체 폐암세포에 직접적인 독성이 나타났으며 이 과정에서 p53, p21, Bax의 발현과 caspase의 활성도가 증가되고 Bcl-2가 억제되는 등의 과정을 통하여 apoptosis가 유도되었다. cyclin D, E protein의 증가로 보아 G1r에서의 세포의 충분한 증식이 이루어지지 못하고 S기로 넘어가며 DNA replication을 억제하는 p21의 과발현과 DNA repair genomic stability를 담당하는 PARP의 기능이 상실됨으로 인하여 최종적으로 apoptosis가 유도되는 것으로 사료되었다³²⁻³⁵⁾.

또한 동·서의 결합치료에 대한 관심이 증대되면서 항암제와 한약을 병용하여 항암효과를 높이거나 항암제로 인한 부작용을 억제시키고 면역력을 증강시키려는 노력이 많이 시도되고 있으며 이런 경향의 일환으로 항암제와 복합한약물처방을 동시에 처리하여 병용효과를 규명하는 연구가 이뤄진 논문도 3편이 있다. 3편 모두 As₂O₃와 복합한약물처방을 병용한 것으로 As₂O₃는 1992년 중국에서 급성전골수성 백혈병 환자에서 처음 치료효과가 보고된 이래 꾸준한 연구로 2000년 미국식품의약청에서 백혈병 치료제로 승인된 약물로, Bcl-2 발현의 down regulation, PML-RARa/PML protein의 조절을 통한 세포사의 직접유도 기전을 가지고 있는 것으로 알려졌다. 팔진탕합화적환은 《中華腫瘤治療大成》에 수

록된 처방으로 인삼, 백출, 백복령, 감초, 생지황, 당귀, 적작약, 천궁, 향부자, 유향, 삼릉, 봉출, 천산갑, 별갑으로 구성되며, adriamycin과 병용처리 시 암세포의 사멸 효과에 대한 연구가 이뤄졌다. 본 처방은 H-460 폐암세포에 As₂O₃와 병용처리 시 세포고사 신호전달계인 caspase 활성화, 세포병변 현상 및 chromatin 구조의 응축과 분절, 미토콘드리아의 기능변화, histone 단백질 H2AX의 인산화, death receptors의 발현 변화 등에 의해 세포고사를 증진시키는 효과를 보였다. 가감집전대보탕은 《最新專病專治高效方藥叢書》에 수록된 처방으로 인삼, 백출, 백작약, 백복령, 감초, 숙지황, 당귀, 천궁, 황련, 천산갑, 현호색, 계혈등, 적작약으로 구성되며, 상기 서적의 기록에 근거, 면역효능을 향상시키면서 항종양효과를 극대화시킬 수 있는 처방으로 고려된다. 실험결과, H-460 폐암세포에서 두 약물의 병용처리 시 암세포 고사 능력이 단독처리 시 보다 높았으며, Bcl_{xS}같은 세포고사 촉진단백질의 발현증가가 연관된 미토콘드리아의 막전위 변화를 유발시켜 세포고사 신호전달과정이 관여하고 있음을 알 수 있고, 또한 caspase-3 protease의 활성화 및 활성산소의 생성을 매개로 하는 산화적 손상과 관련되어 세포고사 효과를 나타내었다. 가감증액탕은 《臨床腫瘤綜合治療大畧》에 수록된 처방으로 현삼, 맥문동, 생지황, 금은화, 연교, 황련, 백화사설초, 천화분, 백작약, 맥아, 곡아, 감초로 구성되며, 고전의 기록에 근거, 화학요법 중에 나타날 수 있는 소화기 장애 및 각종 염증성 반응을 치료하고 항암효과를 높일 수 있는 처방으로 고려된다. 실험결과, H-157폐암세포에 대해서 As₂O₃단독으로 처리시보다 두 약물의 병용처리 시 뚜렷하게 암세포고사를 유발할 수 있음을 확인하였고 이에 대한 기전으로 Death receptors 및 항산화 효소 등 여러 세포고사 유전자의 발현양상 변화로 인함을 확인하였다³⁶⁻³⁸⁾.(표 9)

표 9. 기타 복합한약물처방의 폐암 항암효과에 대한 연구

발표논문	연도
인체 폐암세포에 대한 오요탕의 실험적 연구	2002
윤폐산에 의한 폐암세포 증식억제기전에 관한 연구	2002
폐암세포주 H460에 대한 보중익기탕의 세포고사효과 및 기전연구	2003
인간 폐암세포주 H-460세포에서 가감집전대보탕과 As ₂ O ₃ 의 병용처리에 의한 항종양 증진효과	2003
인간 폐암세포주 H-460세포에서 가감증액탕과 As ₂ O ₃ 의 병용처리에 의한 항종양 증진효과	2003
A549 폐암 세포주에 대한 정력대조사폐탕 및 정력탕의 apoptosis 효과	2004
폐암세포주 H-157에서 팔진당합화적환과 As ₂ O ₃ 의 병용처리에 의한 항종양효과	2004

10) 동물실험을 통한 복합한약물처방의 폐암 항암효과에 대한 연구

폐암에 대한 항암효과를 보기위한 *in vivo* 실험 논문은 4편으로, 모두 복합한약물처방을 실험처방으로 선택하였다. 3LL(mouse lung carcinoma cell) 암세포를 specific pathogen free(이하 SPF) BDF1 수컷마우스에 이식한 후 경옥고 및 생지황, 꿀, 홍삼, 백복령, 표고버섯, 동충하초를 혼합한 경옥고 가미방을 경구 투여한 결과 경옥고 가미방을 복용한 쥐가 종양과 발생시간이 가장 늦고, 종양부피도 가장 적었으며, 종양 성장률이 가장 작았고 생존 연장율이 가장 높게 나타나 항암효과가 가장 높은 것으로 나타났다. 생체 내에서 alkylation을 일으켜 여러 장기 중 특히 폐에 종양을 잘 일으키는 urethane으로 폐암을 유발시킨 A/J mouse에게 《晴崗醫鑑》에 기록된 보폐양영전은 건지황, 백작약, 사삼, 당귀, 맥문동, 백복령, 굴피, 패모, 길경, 행인, 오미자, 감초, 생강, 대조로 구성되었는데, 이를 경구투여하여 변화를 살펴본 결과, 실험군에서 혈액학적으로 백혈구와 혈소판 수가 유의성 있

게 증가하고 육안적으로 유두종의 수도 적고 모양도 뚜렷하지 않았다. 《東醫壽世保元》에 기록된 소음인 보중익기탕은 황기, 인삼, 백출, 당귀, 진피, 곽향, 소엽, 자감초로 구성되었는데, 이것을 urethane으로 폐암을 유발시킨 A/J mouse에게 경구투여한 결과, 혈액학적으로는 유의한 변화가 없었으나 육안적 관찰 결과 대조군에 비해 종양의 수가 투여기간에 의존적으로 16.7%에서 61.5%까지 감소를 보였으며, 광학현미경 관찰 결과 암세포 밀도가 미약하며 염색성이 낮았고, COX-2와 IGF-I 면역조직화학 검색 결과 미약한 면역반응성을 나타냈다. 《醫學入門》에 기록된 삼기보폐탕은 숙지황, 목단피, 인삼, 황기, 백추, 백복령, 진피, 산수유, 당귀, 산약, 오미자, 맥문동, 감초, 생강으로 구성되었으며 urethane으로 폐암을 유발시킨 A/J mouse에게 경구투여하여 혈액학적으로는 유의성 있는 변화가 없었지만, 육안적 관찰결과 종양의 크기가 9.6%에서 35.5%까지 감소된 것이 관찰되었고, 광학현미경 관찰결과 투여기간 의존적으로 암세포의 밀도가 낮았으며, apoptosis 관찰 결과 세포사멸 핵의 수가 시간과 농도 의존적으로 현저한 감소를 보였고, COX-2 mRNA 발현이 감소되었다³⁹⁻⁴²⁾.(표 10)

표 10. 동물실험을 통한 복합한약물처방의 폐암 항암효과에 대한 연구

발표논문	연도
경옥고 및 경옥고 가미방이 폐암에 미치는 영향	2002
보폐양영전이 Urethane으로 유발된 A/J mouse의 폐암에 미치는 영향	2005
소음인 보중익기탕이 Urethane으로 유발시킨 A/J mouse의 폐암에 미치는 영향	2005
삼기보폐탕이 Urethane으로 유발시킨 A/J mouse의 폐암에 미치는 영향	2007

III. 고찰 및 결론

폐암은 1990년대 초 암종별 사망원인 중 3위에 이르던 것이 2000년대 이르러 1위가 되었으며 의학의 발달에도 불구하고 사망률이 꾸준히 증가하고 있다. 그러나 이러한 증가세에 비해 질환에 대해 연구된 바는 부족한 실정이다. 폐암의 경우 확진 시 우선 수술을 고려하지만 실제 수술이 가능한 경우는 1/4에 불과하며 대부분은 3~4기에 이르러서 확진이 되어 수술이 불가능한 경우가 많다. 따라서 조기검진을 하고자 다양한 방법의 검진기술이 발달되어 조기 발견율은 증가되었지만 사망률은 감소하지 못하고 오히려 증가추세에 있다. 이는 기존의 화학요법 약제에 의한 폐암에 대한 치료율이 개선되지 못함을 의미하며, 따라서 새로운 항암물질을 개발하는 것이 필요하게 되었다. 이런 연구 동향은 한의학계에서 2000년대 들어서 적극적으로 이뤄지고 있으며, 이에 현재 연구 중인 물질에 대한 전반적인 분석을 통해 현재까지의 연구 동향 및 진행 상황을 파악해 이후 연구의 방향을 제시하는 것이 필요하리라 사료된다.

2000년 이후 국내에서 폐암에 대한 한약물의 항암효과에 대해 연구하여 발표된 논문의 수는 39편으로 모두 실험연구였으며 임상논문은 없었다. 39편의 실험논문 중 13편은 단일약물에 대한 *in vitro* 실험이었고, 4편은 약침에 대한 *in vitro* 실험이었고, 22편은 복합약물처방에 대한 연구였다. 22편의 복합한약물처방에 대한 연구 중 4편은 *in vitro* 실험이었고, 18편은 *in vitro* 실험이었다.

상기 논문에 대한 분석 결과, 폐암 항암효과에 대해 유효한 결과를 보여 압도적으로 연구된 약물은 없었다. 2편 이상 연구된 단일약물 및 복합한약물처방은 길경, 산두근, 길경탕, 보중익기탕, 사백산, 위경탕, 인삼사폐탕의 7종이 있었다.

전반적인 연구 경향은 *in vitro* 실험의 경우

약물 추출물을 폐암세포주에 처리하여 형태학적 변화, 광학현미경상의 변화, 세포주기와 관련된 유전자 및 단백질의 활성화를 관찰하였다. 주로 활성화시키는 부분은 약간씩 차이가 있었으나 전반적으로는 apoptosis로 볼 수 있는 형태학적 변화를 보이면서 G1 arrest 경향을 보였으며 세포주기 억제 유전자 및 단백질을 증가시키고 세포주기 활성 유전자 및 단백질을 감소시키는 경향을 보였다. 또한 단독 항암치료물질의 개발 외에도, 화학요법 약제와 병용치료 시 항종양증진효과를 확인하기 위해 화학요법 약제로 쓰이고 있는 As_2O_3 를 한약물질과 병용처리 한 *in vitro* 실험도 이뤄졌다. 이에 관한 3편의 논문에서 화학요법 약제 단독 처리 시보다 항종양효과가 증진되는 것을 관찰할 수 있었다.

in vivo 실험의 경우 암세포를 이식하거나, 발암물질을 경구투여하여 폐암을 유발시킨 mouse에게 한약물질을 경구투여하여 육안적으로 종양의 크기 및 수가 감소하고 광학현미경 상으로 암세포 밀도가 낮았으며 일부 실험의 경우 암 발생으로 인한 혈액학적 변화를 막는 효과도 관찰되는 등 긍정적이고 유의한 결과를 얻었다.

단일 약물로는 동충하초, 원화, 부자, 세신, 울금, 산두근, 어성초, 소목, 길경 삼칠근의 10종이 연구되었고, 약침으로는 수삼약침, 인삼약침, 홍삼약침, 봉독약침의 4종이 연구되었다. 복합약물처방으로는 길경탕, 오요탕, 인삼사포탕, 경육고, 가감십전대보탕, 가감증액탕, 보중익기탕, 사백산, 위경탕, 팔진탕합화적환, 정력대조사포탕 및 정력탕, 보폐양영전, 삼기보폐탕의 13종이 연구되었으며 수종약물들에 대한 종합적 연구가 이뤄진 논문도 1편이 있었다.

그러나 이런 긍정적인 결론에도 불구하고, *in vitro* 실험의 경우 실험방법이 유사성을 보였으며, 기전연구방법에 있어서도 해당 기전에 관련된 유전자 및 단백질에 대해서 모두 연구하여 구체적인 기전을 밝히기 보다는 일부 유전자 및 단백질만을 실험하여 대략의 경향을 살펴는 데

에 그쳤다. 또한 화학요법 약제와의 병용치리에 의한 항종양 증진효과에 대한 논문이나, 일부 *in vivo* 실험논문의 경우 그 방법과 결론이 동일하였으며 이는 모두 동일한 연구기관에서 발표된 논문이었다.

본 연구는 2000년부터 2008년 현재까지 국내에서 이루어진 폐암에 대한 한약물의 항암효과에 대한 연구를 고찰했다. 해당기간 동안 폐암은 암 사망순위 1위를 유지하면서 사망률 자체도 증가세를 보이며 조기검진 방법의 다양화를 통해서 조기발견 비율이 증가하면서도 사망률에는 오히려 증가세를 보여 보다 유효한 치료효과를 가진 약물의 개발이 시급하다. 그러나 해당기간의 활발한 연구에도 불구하고 폐암에 대한 항암효과가 현저하게 관찰된 약물은 아직 개발되지 않았으며, *in vivo* 실험이 전체 실험 중 낮은 비율을 차지하며 한 연구기관에서 이루어져 방법 상 획일화된 경향을 보였기에 향후 다양한 연구기관에서 다양한 방법의 연구가 필요하리라 사료된다. 또한 *in vitro* 실험의 경우 기전에 대한 연구에 있어서 해당 기전에 대한 유전자 및 단백질 발현에 대해 전반적인 실험을 통한 구체적인 기전제시가 있어야 할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. 김강태. 산두근 추출물이 인체폐암세포의 COX-2 발현 및 PGE₂ 생성에 미치는 영향. 동의대학교대학원 석사학위논문. 2007
2. 통계청. accessed to <http://www.kosis.kr> on March,12, 2008.
3. 전종철. 수종의 한약처방이 폐암세포에 미치는 효과. 동의대학교 한의학석사학위논문. 2001
4. 최해운. 葶苈湯이 인체 폐암세포에 미치는 실험적 연구. 동의대학교대학원 박사학위논문. 2003

5. 고영철. 폐암세포에서 길경탕의 항암기전 연구. 대한한정보학회지. 9(2):94-113. 2003
6. Yong Xu, Chi Tang Ho, Chi Han, Fung Lung Chung. Inhibition of tobacco carcinogen-induced lung tumorigenesis in A/J mice by green tea and its major polyphenol as antioxidants. 국제녹차심포지움. 4(0):39-54, 1997
7. 이성열, 김원일, 박동일. 길경이 인체 폐암세포에 미치는 영향에 대한 실험적 연구. 동의생리병리학회지. 17(4):1019-1030, 2003
8. 강락원, 이재훈, 감철우, 최병태, 최영현, 박동일. 길경 수용액 추출물에 의한 인체 폐암세포의 성장억제 기전 연구. 동의생리병리학회지. 17(1):183-189, 2003
9. 강락원. 길경 수용액 추출물이 인체 폐암세포의 세포주기 및 telomere 조절에 미치는 연구. 동의대학교대학원 박사학위논문. 2004
10. 권혁. 산두근 추출물에 의한 인체 폐암세포 apoptosis 유발에 관한 연구. 동의대학교 대학원 석사학위논문. 2007
11. 김강태. 산두근 추출물이 인체 폐암세포의 COX-2 발현 및 PGE2 생성에 미치는 영향. 동의대학교대학원 석사학위논문. 2007
12. 문연자, 남용재, 이광규, 최두호, 이성원, 안서운. A549 폐암세포주에 대한 소목수추출물의 세포고사 유도효과. 동의생리병리학회지, 16(3):521-527, 2002
13. 오창선. 동충하초의 인체 폐암세포 증식억제에 관한 연구. 동의대학교대학원 박사학위논문. 2004
14. 이은진. 원화의 암세포 성장 저해 활성물질 규명 및 작용기전 연구. 이화여자대학교대학원 석사학위논문. 2004
15. 권강범, 김은경, 문형철, 송용선, 류도곤. 폐암세포에 대한 부자 추출물의 독성 효과. 한국전통의학지. 5(1):108-112, 2006
16. 김옥숙. 세신 추출물에 의한 인체 폐암세포 A549의 사멸에 관한 연구. 경성대학교교육대학원 석사학위논문. 2006
17. 박상현. 울금의 폐암, 자궁암, 신경교종 및 전립선암에 대한 항암효과 연구. 경희대학교 대학원 박사학위논문. 2006
18. 홍수현. 어성초 메탄올 추출물에 의한 A549 인체폐암세포 사멸유도에 관한 연구. 동의대학교대학원 석사학위논문. 2007
19. 정창영. 삼칠근의 인간 폐암세포에서 Bax 및 Bcl-2 발현 조절을 통한 세포사멸유도 효과. 경원대학교대학원 박사학위논문. 2007
20. 안창범, 임춘우, 김철홍, 윤현민, 장경전, 송춘호. Bax의 발현증가 및 Caspase의 활성을 통한 봉독약침액 Melittin의 인체폐암세포 Apoptosis 유발에 관한 연구. 대한침구학회지. 21(2):41-55, 2004
21. 원승환, 권기록, 이선구. A549 폐암세포와 Sarcoma-180 복강암에 대한 홍삼 증류약침의 영향에 관한 실험적 연구. 대한약침학회지. 7(2):43-56, 2004
22. 위종성. A549 폐암세포와 Sarcoma-80 복강암에 대한 인삼 증류약침의 영향에 관한 실험적 연구. 상지대학교 대학원 석사학위논문. 2004
23. 장해영. A549 폐암세포와 Sarcoma-80 복강암에 대한 수삼 증류약침의 영향에 관한 실험적 연구. 상지대학교 대학원 석사학위논문. 2004
24. 강병령. 인체 폐암세포에 대한 사백산의 실험적 연구. 동의대학교대학원 박사학위논문. 2002
25. 강병령, 오창선, 이재훈, 최영현, 박동일. 사백산에 의한 인체 폐암세포의 G1기 성장억제기전에 관한 연구. 동의생리병리학

- 회지, 16(6):1177-1183, 2002
26. 박철, 이민우, 김원일, 이원호, 박동일, 최영현. 인삼사폐탕 추출물에 의한 인체 폐암세포의 Apoptosis 유도 기전에 관한 연구. 동의생리병리학회지. 17(3):677- 683, 2003
 27. 이민우, 서창훈, 박철, 이원호, 최영현, 박동일. 인체 폐암세포에서 인삼사폐탕에 의한 Cdk inhibitor p27의 발현 증가 및 pRB의 인산화 억제. 동의생리병리학회지, 17(1):213-219, 2003
 28. 최해운. 위경탕이 인체 폐암세포에 미치는 실험적 연구. 동의대학교대학원 박사학위논문. 2003
 29. 서창훈. 천금위경탕이 인체 폐암세포에 미치는 실험적 연구. 동의대학교대학원 박사학위논문. 2004
 30. 고영철. 폐암세포에서 길경탕의 항암기전 연구. 원광대학교대학원 박사학위논문. 2002
 31. 이충우. 가감길경탕이 인체 폐암세포의 증식 및 사멸에 미치는 영향에 관한 연구. 경희대학교대학원 박사학위논문. 2001
 32. 이태희. 인체 폐암세포에 대한 오요탕의 실험적 연구. 동의대학교대학원 박사학위논문. 2002
 33. 강윤경, 박동일, 이준혁, 최영현. 윤페산에 의한 폐암세포 증식억제기전에 관한 연구. 동의생리병리학회지, 16(4):745- 755, 2002
 34. 노승석. 폐암세포주 H460에 대한 보중익기탕의 세포고사효과 및 기전연구. 원광대학교대학원 박사학위논문. 2003
 35. 유병길. A549 폐암 세포주에 대한 정력대조사폐탕 및 정력탕의 apoptosis 효과. 상지대학교 대학원 박사학위논문. 2004
 36. 이병호, 원진희, 김동웅, 이종덕, 문구. 폐암세포주 H-157에서 가감증액탕과 As₂O₃의 병용처리에 의한 항종양효과. 대한한의학회지. 25(3):191-202, 2004
 37. 허중찬. 인간 폐암세포주 H-460세포에서 가감십전대보탕과 As₂O₃의 병용처리에 의한 항종양 증진효과. 원광대학교대학원 석사학위논문. 2003
 38. 송봉길. 인간 폐암세포주 H-460세포에서 팔진탕합화적환과 As₂O₃의 병용처리에 의한 항종양 증진효과. 원광대학교대학원 박사학위논문. 2003
 39. 이은숙, 서부일, 이준우, 배진승. 경옥고 및 경옥고 가미방이 폐암에 미치는 영향. 대한본초학회지. 17(2):101-109, 2002
 40. 서철훈, 김희철. 보폐양영전이 Urethane으로 유발된 A/J mouse의 폐암에 미치는 영향. 대한한의학방제학회지. 3(2): 71-91, 2005
 41. 광정진, 김희철. 소음인 보중익기탕이 Urethane으로 유발시킨 A/J mouse의 폐암에 미치는 영향. 대한한의학방제학회지. 13(2):17-40, 2005
 42. 서철훈. 삼기보폐탕이 Urethane으로 유발시킨 A/J mouse의 폐암에 미치는 영향. 동신대학교 대학원 박사학위논문. 2007