약 학 회 지
Kor. J. Pharmacogn.
28(3) : 149~155(1997)

# 안태음의 변이원성 및 간독성에 관한 연구

이동녕, 문진영, 오규석, 이태균, 최미정,[1] 이동목,[2] 남경수[1,*]

동국대학교 한의과대학, [1]의과대학, [2]대구대학교 자연자원대학

# Studies on the Mutagenicity and Hepatotoxicity of *Antaeum*

Dong Nyung Lee, Jin Young Moon, Gue Suc Oh, Tae Kyun Lee, Mi Jung Choi,[1] Dong Mok Lee[2] and Kyung Soo Nam[1,*]

*College of Oriental Medicine and [1]College of Medicine, Dongguk University, Kyongju 780-714; and [2]College of Natural Resources, Daegu University, Kyongsan 714-713, Korea*

**Abstract** – *Antaeum* (ATE) has been used as a prescription for threatened abortion, associated with pregnancy in traditional medicine. Because gravida could be administrated ATE for a long period, its administration might cause a harmful effect on fetus and gravida during the pregnancy. This study aimed to determine whether exposure to ATE causes mutagenicity or hepatotoxicity during the pregnant period. For mutagenicity test of ATE, *Salmonella typhimurium* and *Bacillus subtilis* were used as indicators for DNA damage. In the Ames test, *Salmonella typhimurium* TA98 and TA100 were used for mutagenicity testing, and the number of histidine revertants was measured. In the Rec-assay, *Bacillus subtilis* H-17(Rec$^+$) and M-45(Rec$^-$) strains were used to clarify the DNA damage property. In the SOS *umu* test, *Salmonella typhimurium* TA1535 containing plasmid pSK1002 was used as a tester strain, and we monitored the levels of *umu* operon expression by measuring the β-galactosidase activity. From the tested results, ATE did not show DNA damage and mutagenicity. On the other hand, hepatotoxicity of ATE to female ICR mice was monitored by the measurements of s-GOT, s-GPT and LDH activities after oral feeding for 15days. ATE did not show significant change of s-GOT, s-GPT and LDH activities in mice sera.

**Key words** – Mutagenicity; Rec-assay; Ames test; SOS *umu* test; Antaeum

한약은 천연자원으로 구성되어있어 약성이 비교적 온화하고 안전하여 용량의 폭이 비교적 넓게 적용되어왔다. 그러나 한약이 인체에 투여될 경우, 치료효과는 물론 그 약물의 안전성도 중요하다. 특히 임신 중에 사용되는 약물은 예외없이 모체를 통하여 태아에게 그 약물이 전달되므로, 어떠한 형태로든 산모와 태아에 영향을 미치게 된다. 따라서 약물의 안전성에 더욱 많은 주의가 필요하다. 특히 태아의 선천성 기형은 주로 유전적 요인 및 환경인자에 의하여 발생된다. 또한 기형은 임신 중 복용한 약물의 부작용으로 야기될 수 있는 가장 심각한 결과로서 기형발생은 사망, 발육부전, 기형, 생리적 손상, 행동변화 등의 양상을 나타내며, 임신 중 기형발생인자에 노출된 시간이 결정적으로 중요하다. 그러나 현재 국내에서는 임신 중에 복용하는 한약물에 관한 뚜렷한 독성평가가 이루어지지 않고 있는 실정이다.

*교신저자 : Fax 0561-770-2412

따라서 과거 경험적 혹은 문헌적으로 안전하다고 인정되어 온 처방일지라도 실험적인 방법에 의한 안전성 검토가 필요하다고 보여진다. 이에 저자는 한방부인과에서 기혈허약으로 임신기에 질출혈을 야기시키는 태루와 태동불안에 활용되는 안태음의 안전성 평가를 위한 실험의 일환으로 변이원성 및 간독성에 대한 실험을 실시하고자 한다. 그래서 본 실험에서는 살모넬라균을 이용한 Ames test, SOS *umu* test 그리고 고초균을 이용한 Rec assay법으로 안태음의 변이원성 여부를 조사하고, 실제로 마우스에 투여했을 경우 동물의 간세포에 미치는 영향을 조사하였기에 보고하고자 한다.

## 재료 및 방법

**시약**-본 실험에 사용한 시약중 B-2 broth, yeast extract 및 agar는 Difco사(Difco Laboratories, Detroit, MI, U.S.A.), 그리고 L-histidine, biotin, glucose-6-phosphate, NADP, NPD (4-nitro-*o*-phenylenediamine) 및 AF-2(furylfuramide)는 Sigma사(Sigma Chem. Co., St. Louis, MO, U.S.A.)의 제품을 사용하였다. 한편 SOS *umu*-test용 kit는 대총제약사(Oozuka Chem. Co., Tokyo, Japan)의 제품을 사용하였다. 그외 사용된 모든 시약들은 Sigma사 및 Wako사의 특급 내지 일급제품들을 사용하였다.

**시약균주 및 실험동물**-본 연구에서 변이원성 실험에 사용된 균주인 *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis*는 경상북도 환경보건연구원에서 분양받아 본 실험실에서 재배양하여 사용하였다. 또한 간독성 실험에 사용된 실험동물은 10주령의 암컷 ICR mouse(체중 25 g 내외)로서 경북대학교 의과대학 부속 실험동물실에서 구입하였으며, 실험전 본 동물사 사육실에서 1주일 이상 양육한 뒤 실험에 사용하였다.

**안태음 물 추출액의 조제**-실험에 사용된 안태음은 고금의감[1]에 수록된 바에 의하여 조제하였다. 즉, 백출(*Atractylodes macrocephala* Koidz.) 15 g, 조금(*Scutellaria baicalensis* Georgi) 11.25 g, 당귀(*Angelica gigas* Nakai), 백작약(*Paeonia lactiflora* Pall.), 숙지황(*Rehmannia glutinosa* Libosch.), 축사(*Amomum villosum* Lour.), 진피(*Citrus unshiu* Markovich) 각각 7.5 g, 천궁(*Cnidium officinale* Makino), 자소엽(*Perilla frutescens* (L.) Britt.) 각각 6.0 g, 감초(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) 3.75 g으로 1첩을 구성하였으며, 약제는 동국대학교 부속한방병원에서 구입한 것을 정선하여 사용하였으며, 표본은 동국대학교 의과대학 약리학교실에서 보관중이다. 안태음 79.5 g에 증류수 350 ml를 넣어 회전감압 증류기에서 가능한한 저온에서 2시간 추출한 다음 여과지를 사용하여 감압여과하였으며, 남아있는 미량의 침전물은 원심분리기를 사용하여 4℃에서 2,500 rpm으로 10분간 원심분리하여 상층액을 여과 멸균하여 실험에 사용하였다.

**Rec-assay에 의한 DNA 손상성 검토**-실험에 사용한 균주는 고초균(*Bacillus subtilis*)으로서 야생균주인 $Rec^+$(H17)와 DNA 손상성 수복능 결손균주인 $Rec^-$(M45)를 사용하였으며,[2-3] 음성대조군(negative control)은 DMSO (10%)를, 양성대조군(positive control)으로는 저지대의 길이가 잘 알려진 AF-2를 사용하였다. 배지는 B-2 broth 10 g, Yeast extract 10 g, NaCl 5 g을 증류수 1,000 ml에 용해하고 pH 7.0으로 조정한 다음, 고압멸균하여 조제하였고, 고형배지를 조제할 경우에는 한천분말을 1.5% 되도록 가하였다. 적당히 건조시킨 고형 배지에 소형 pipette(1 ml)로 $Rec^+$ 및 $Rec^-$ 균을 배지표면이 손상되지 않도록 주의하면서 streak하였다. 시료를 직경 12 mm의 멸균여지 disk에 균등히 퍼지게 한 다음, 시료를 흡수시킨 disk를 $Rec^+$와 $Rec^-$ 균을 streak한 기점에 덮어서 37℃에서 24시간 배양시킨 후, 생육 저지대의 길이를 측정하였다.

***Salmonella typhimurium* TA series에 의한 돌연변이원성 검토**-본 실험에서는 *Salmonella typhimurium* TA 98과 TA 100 균주를 사용하였으며, 음성대조군으로서는 DMSO(10%)를 사용하였고, 양성대조군으로서는 sodium azide 및 NPD를 사용하였다. 동결보존인 균 현탁액으로부터 소량의 균을 취하여 3 ml의 nutrient broth에 접종하여 37℃에서 18시간 진탕배양을 행해서 균액을 얻은 다음, 이 균을 실험 직전까지 빙수중에 보존하였고, 시료용액은 모두 사용직전에 조제하여 사용하였으며, 변이원성 검토는 Ames 방법[4]에 준하여 행하였

단: 먼저 건열멸균된 test tube를 45℃의 항온수조에서 미리 20분 정도 예열한 뒤, 준비된 top agar (agar 0.6 g, NaCl 0.5 g, 증류수 100 ml, 0.5 mM L-histidine · HCl · $H_2O$ 및 0.5 mM biotin 용액 10 ml)를 2 ml 가하여 잘 섞고 최종 24시간 배양한 균 현탁액을 0.1 ml가했으며, microsomal activation system을 사용할 경우에는 S-9 mixture를 가하여 거품이 일지 않도록 혼합하고 준비된 Vogel-Bonner citrate medium E plate(agar 15 g, 증류수 1,000 ml, 50×VB salts 20 ml, 40% glucose 50 ml) 위에 부어 배지상에 고루 퍼지게 하였다. S-9 mixture는 그 활성이 불과 몇 초밖에 유지되지 않으므로 bacteria를 먼저 가한 후 S-9을 가해야 하며, S-9 mixture를 가하고 plate 상에 부어 고루 퍼지게 하기 까지의 시간이 20초가 넘지 않도록 주의하였다.

**S-9 mixture의 조제** - S-9 mixture는 Ames의 방법[4]에 따라 조제하였다. 먼저 체중 200 g 내외의 웅성 rat를 도살하기 4일전에 phenobarbital 생리식염수 용액을 kg당 30 mg을 복강내로 주사하였고, 또한 도살 3일전, 2일전, 1일전에는 kg당 60 mg을 복강내로 주사한 다음, 16시간 절식시켜 S-9 fraction을 얻었으며, rat의 도살 후 이하 모든 조작은 멸균적으로 0~4℃에서 행하였다. 먼저 복부를 개복한 다음, 냉각한 생리식염수를 간장에 관류시킨 후, 간장을 적출해서 가위로 저민 다음 3배량의 0.15 M KCl을 가해 homogenate를 9,000×g에서 10분간 원심분리해서, 그 supernatant를 취해 S-9 fraction으로 하였다. S-9 fraction은 균에 처리하기 직전에 NADPH regenerating system을 포함한 S-9 mixture로 만들어 실험에 사용하였다.

**SOS *umu* test에 의한 돌연변이원성 시험** - 시료의 돌연변이원성을 시험하기 위하여 본 실험에서는 *umu* test kit를 사용하여 다음과 같은 방법[5,6]으로 측정하였다. 먼저 냉동 보관중인 TGA(tryptone 10 g, NaCl 5 g, glucose 2 g, ampicillin 20 μg/ml) 배양액 10.4 ml을 실온(10~25℃)에서 용해하여 *umu* test용 균 동결건조품에 넣어서 교반하고 10분간 정치시킨 다음, 37℃에서 3시간 배양하였다. 위의 과정동안 양성대조물질인 AF-2(furylfuramide, 0.9 μg/ml in 10% DMSO)와 S-9 처리용 양성대조물질인 2-AA(2-aminoanthracene, 30 μg/ml in 10% DMSO)의 3배 단계희석액, 음성대조물질인 10% DMSO, 그리고 농도별 시료를 96well plate에 10 μl씩 분주하였다. 그리고 S-9 mixture 동결건조품에 멸균증류수 1 ml을 넣고, 잘 교반한 후, 적정량의 균액과 혼합하여 준비한다. 준비가 완료되면 균액을 well당 100 μl씩 분주하고, microsomal activation system을 사용하는 경우에는 위에서 준비한 S-9 mixture를 well당 100 μl씩 분주하여, 37℃에서 2시간 배양시킨다. 그 후 37℃에서 예열한 발색기질액(O-nitrophenyl-β-D-galactopyranoside 4 mg/0.1 M phosphate buffer pH7.0)을 100 μl씩 분주하고, 다시 37℃에서 1시간 배양시킨다. 배양이 완료되면 반응정지액(1 M $Na_2CO_3$)을 100 μl씩 가하여 반응을 종결시키고, 2~3분간 정치하여 색조를 안정시킨 다음, $OD_{620\,nm}$에서 흡광도를 측정한다. 결과 판정은 음성대조에 비하여 흡광도가 2배 이상 높으면 그 검체는 변이원성을 보유하고 있는 것으로 판정하고, 반면 음성대조보다 흡광도가 오히려 낮을 경우에는 검체가 균의 생육을 저해한 것으로 판정하였다.

**안태음이 마우스의 간에 미치는 영향** - 암컷 ICR계 마우스를 각 군당 7마리로하여 물을 15일간 자유로이 먹도록 한 대조군과 안태음 추출액을 2배 희석하여 15일간 물대신 먹인 실험군에서 glutamic oxaloacetic transaminase(s-GOT), glutamic pyruvate transaminase(s-GPT), lactate dehydrogenase(LDH) 활성도의 변화를 관찰하였다. 혈청중 GOT 및 GPT의 활성도는 transaminase 측정용 kit(아산제약주식회사, 한국)을 사용하여 Reitman-Frankel법에 의하여 측정하였으며, 그 결과는 표준검량곡선에 의한 활성치를 계산하여, 혈청 1 ml당 Karmen unit로 표기하였다. 한편 혈청중 LDH 활성도는 LDH측정용 kit(아산제약주식회사, 한국)을 사용하여 효소법(젖산기질법)에 의하여 측정하였으며 그 결과는 표준혈청으로 작성한 표준검량곡선에 의해 계산하여, Wröblewski unit로 표기하였다.

## 결과 및 고찰

약물의 전임상시험은 일반적으로 제제학적 시험, 독성시험, 약력학적 시험, 일반약리 시험, 약동학적

시험 등으로 분류된다. 특히 독성시험에는 급성 독성, 아급성 독성, 만성 독성, 생식독성, 변이원성, 발암성 시험 등이 있다. 이러한 독성실험의 목적은 인체가 약물 고유의 독성에 노출되었을 경우 독성의 성질과 정도를 이해하고, 그 손상의 가역성 여부와 예방법을 강구하는데 있다.[7] 현재 인체에 암을 일으키는 물질 중 85% 이상이 환경 중에 존재하는 화학물질이 원인이 된다는 보고 이래, 일상생활에서 쉽게 접하게 되는 의약품, 식품첨가물, 농약 등을 비롯한 많은 화학물질의 발암성 여부를 단시일내에 검색하는 것은 매우 중요하다고 생각된다.[8,9] 일반적으로 암의 발생은 고령에서 흔하며, 그 원인은 유전자 암호의 변성(돌연변이)이라고 여겨지고 있는데, 유전적 돌연변이의 3대 원인은 이온화 방사선, 약물 및 바이러스 등이며, 약물이나 화학제품의 돌연변이 유발 기전은 매우 다양하며, 세포배양이나 동물에서 핵형의 변이를 일으키고 태아의 기형을 야기할 수 있다.[10] Ames 등에 의해 기존의 발암성 물질 중 약 90% 이상이 세균에 대해서도 돌연변이원성을 가진다는 보고[11,12] 이래, 화학물질의 발암성 유무를 검색하는 단기 스크리닝 방법으로 세균을 이용한 돌연변이 실험이 현재까지 세계적으로 가장 널리 이용되고 있다.[13-15] 즉, 포유동물의 DNA와 미생물의 DNA 구조는 동일하다는 전제 아래, 미생물 DNA의 변이원성을 조사하여 포유동물 DNA의 변이원성을 간접적으로 알아보는 방법이다. 그리고 대부분의 잘 알려진 화학적 발암물질들은 여러 변이원성 시험 중 적어도 한 시험법에서 변이원성을 보이므로 발암성과 변이원성 사이에는 높은 상관관계가 있다고 보여진다. 한편 산모의 기형허약과 영양부족에 의해 임신이 중절되는 태루와 태동불안에 활용되어온 안태음은 임산부에 투여될 경우, 임산부는 물론 태아에게까지 영향을 줄 수 있다고 판단되는 처방이므로, 본 연구에서는 안태음의 안전성을 평가하기 위한 일환으로 변이원성 및 간독성을 조사하였다.

**Rec-assay에 의한 DNA 손상성 검토** - 미생물의 DNA 손상회복 방법은 크게 나누어 excision repair와 recombination repair의 2가지의 형이 있는데 전자가 결여된 균을 $Hcr^-$ 변이주라 하며, 후자가 경여된균을 $Rec^-$라고한다. 본 실험에서 사용한 고초균(*Bacillus subtilis*)의 $Rec^-$는 DNA에 손상이 생기면 그 손상을 수복할 수 없기 때문에 수복능을 갖는 $Rec^+$(야생균주)에 비하여 변이원에 노출되었을 때 쉽게 죽는다. 여기서 야생균주와 수복능 결여균주와의 치사감수성을 조사비교함으로서 DNA 손상성 유무를 간단히 알 수 있다. Rec assay에 의한 실험결과를 Table I에 나타내었다. 안태음 물 추출액을 흡착시킨 멸균 disc(직경 12 mm)의 기점에서 균이 성장한 점까지의 길이를 측정하여 $Rec^+$와 $Rec^-$균의 저지대의 차이가 2.0 mm이상일 때에 DNA손상성이 있는 것으로 판정하였다. 그 결과 안태음은 2배 농축액, 원액 및 그 보다 낮은 농도에서도 $Rec^+$ 및 $Rec^-$에서 저지대가 나타나지 않는 것으로 봐서 본 약물로 인한 DNA 손상성은 관찰되지 않음을 알 수 있었다.

***Salmonella typhimurium* TA series에 의한 돌연변이원성** - *Salmonella typhimurium* TA98 및 TA100을 사용하여 안태음 물 추출액의 돌연변이원성을 실험한 결과, S-9 mixture를 첨가하지 않았을 경우에는 조제한 각 농도에서 revertant colony 수가 음성대조군(10% DMSO)의 수준으로 나타나 돌연변이원성이 없는 것으로 판정되었다. 그리고

**Table I.** Evaluation of mutagenicity of ATE by the Rec-assay

| Groups | Dose 30 μl/disk | Length of inhibition zone Inhibition zone | | |
|---|---|---|---|---|
| | | M45($Rec^-$) | H17($Rec^+$) | ($Rec^-$-$Rec^+$) mm |
| Negative control(DMSO) | | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 |
| Positive control(AF-2) | 5 μg | 3.7±0.2 | 0.0±0.0 | 3.7±0.2* |
| ATE | 2× | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 |
| | 1× | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 |
| | 1/2× | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 |
| | 1/5× | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 |
| | 1/10× | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 | 0.0±0.0 |

*More than 2 mm of inhibition zone. Each value represents the mean±SE for triplicate experiments.

**Table II.** Mutagenicity of ATE on *Salmonella typhimurium* TA series

| Groups | Concentration | Histidine revertants per plate | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | - S-9 | | + S-9 | |
| | | TA98 | TA100 | TA98 | TA100 |
| Negative Control(DMSO) | | 17 | 56 | 39 | 78 |
| Positive Control(NPD) | 100 μg/ml | 668 | - | 708 | - |
| Positive Control($NaN_3$) | 10 μg/ml | - | 914 | - | 1486 |
| ATE | 2× | 12 | 62 | 24 | 96 |
| | 1× | 11 | 77 | 32 | 107 |
| | 1/2× | 8 | 82 | 18 | 85 |
| | 1/5× | 12 | 55 | 35 | 97 |
| | 1/10× | 5 | 47 | 22 | 70 |

S-9 mixture를 첨가했을 경우에는 S-9 mixture를 첨가하지 않았을 경우보다 revertant colony수가 다소 증가하였으나 각 농도에서 음성대조군과 비슷한 수준으로 나타나 안태음은 대사가 된 후에도 돌연변이원성이 없는 것으로 판단되어 진다.

**SOS *umu* test에 의한 돌연변이원성** - *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK 1002를 사용하여 안태음 물 추출액의 돌연변이원성을 관찰한 결과가 Table III이다. 음성대조군(10% DMSO)에 비해 β-glactosidase 활성이 2배 이상 증가할 때 돌연변이원성이 있는 것으로 판정하였다. 음성대조군의 β-galactosidase 활성이 S-9을 첨가하지 않았을 경우 흡광도가 0.117인데 비해 AF-2로 유도한 효소 활성은 0.1 μg/ml 이상의 농도에서는 0.244 이상이므로 돌연변이원성을 관찰할 수 있었다. 한편 안태음의 물 추출액의 경우에는 모든 농도에서 0.160 이하이므로 돌연변이원성이 나타나지 않음을 알 수 있었다. 또한 S-9을 첨가시킨 경우에서는 음성대조군에서 0.095의 흡광도를 보였으며 2AA를 투여한 양성대조군의 경우에서는 1.1 μg/ml 이상의 농도부터 돌연변이원성이 나타남을 알았다. 그러나 안태음 물 추출액을 투여한 경우에서는 오히려 저농도에서

**Table III.** Evaluation of mutagenicity of ATE by the SOS *umu* Test

| Groups | Concentration (μg/ml) | β-galactosidase activity (OD630 nm) | |
|---|---|---|---|
| | | - S-9 | + S-9 |
| Negative Control (10% DMSO) | | 0.117 | 0.095 |
| Positive Control(AF-2) | 0.9 | 0.310 | - |
| | 0.3 | 0.316 | - |
| | 0.1 | 0.244 | - |
| | 0.033 | 0.161 | - |
| | 0.011 | 0.129 | - |
| | 0.0037 | 0.121 | - |
| | 0.0012 | 0.117 | - |
| Positive Control(2AA) | 30 | - | 0.591 |
| | 10 | - | 0.522 |
| | 3.3 | - | 0.317 |
| | 1.1 | - | 0.214 |
| | 0.37 | - | 0.166 |
| | 0.12 | - | 0.164 |
| | 0.04 | - | 0.176 |
| ATE | 2× | 0.136 | 0.191 |
| | 1× | 0.154 | 0.175 |
| | 1/2× | 0.157 | 0.172 |
| | 1/5× | 0.136 | 0.195 |
| | 1/10× | 0.131 | 0.219 |

**Table IV.** Effect of ATE on serum GOT, GPT and LDH activities in mice

| Group | GOT activity | GPT activity | LDH activity |
|---|---|---|---|
| | Karmen unit | | Wröblewski unit |
| Control | 93.22±13.10 | 41.77±5.74 | 855.40±122.13 |
| ATE | 76.10±10.10 | 32.44±3.65 | 855.26±85.64 |

Each value represents the mean±S.E.

약한 돌연변이활성이 보이나 이는 유의성이 없었으며, 따라서 S-9을 첨가하지 않은 경우에서와 같이 돌연변이원성이 없는 것으로 판정된다.

**s-GOT, s-GPT 및 LDH 활성도의 변화**－물 추출 생약에서는 생약 특유의 배당체가 다량 용출되어 나오므로 실제로 사람이 처방을 장기간 복용할 때 각 생약에서 추출되어지는 여러배당체들로 인한 인체의 여러 장기중 특히 간손상을 우려하지 않을 수 없다. 본 실험에서는 15일간 안태음 물 추출액을 물대신 먹게 한 암컷 ICR 마우스의 혈청을 대상으로 간세포 이상의 지표로 널리 측정하고 있는 s-GOT 및 s-GPT를 측정하여 간세포에 미치는 작용을 알아 보았다. Table IV에 그 결과를 나타낸 바와 같이 안태음을 투여한 군에서는 물을 투여한 음성대조군에 비해 s-GOT 및 s-GPT의 활성이 약간 감소하는 경향을 보였으나 유의성있는 변화는 나타나지 않았다. LDH는 대표적인 혈청 비특이적인 효소로서 isoenzyme의 종류에 따라 장기 특이성이 있으나 본 실험에서는 혈청중의 total enzyme을 사용하였으므로 간 질환, 심근경색, 심폐질환 및 기타 혈액질환의 유무를 알아내는 지표로 사용할 수 있다. Table IV에 그 결과를 나타낸 바와 같이 안태음을 투여한 실험군에서는 물을 투여한 음성대조군에 비해 LDH의 활성 변화가 관찰되지 않음을 알 수 있었다. 따라서 안태음 처방 투여 기간중 s-GOT, s-GPT 및 LDH의 활성은 유의성있는 변화를 나타내지 않으므로 간세포에 별다른 영향을 미치지 않는 것으로 생각된다.

## 결 론

한방에서 부인과의 처방중 임신중에 자주 사용되는 처방 안태음을 사용하여 DNA 손상으로 인한 돌연변이 및 간 세포독성 유무를 알아보기 위해 미생물(*Bacillus subtilis* 및 *Salmonella typhimurium*)과 마우스를 사용하여 확인한 결과 다음과 같은 성적을 얻을 수 있었다.

1. Rec-assay의 경우 안태음은 *Bacillus subtilis*의 DNA에는 별다른 영향을 미치지 않음을 알았다.

2. *Salmonella typhimurium* TA 98 및 TA 100을 이용한 돌연변이원성 실험에서 안태음은 어느 균에서도 돌연변이원성을 나타내지 않았으며, 이는 S-9 mixture에 의해 안태음이 대사가 된후에도 유사한 경향을 나타내었다.

3. SOS *umu* test의 경우에서도 β-galactosidase활성에는 큰 영향을 미치지 않았으며 이는 S-9 mixture를 첨가한 후에도 같은 결과를 나타내었다. 그러므로 안태음은 대사유무와 관계없이 돌연변이원성을 일으키지 않는 것으로 판정되었다.

4. 안태음 복용기간 중 간독성을 알아보기 위한 실험에서 마우스 혈청중의 효소 s-GOT, s-GPT 및 LDH의 활성변화를 측정한 결과, 대조군에 비해 유의성있는 변화가 관찰되지 않았다. 따라서 안태음의 복용은 간 세포에 독작용을 야기하지 않는다고 생각된다.

이상의 실험결과로 안태음은 약물의 안전성 검사중 변이원성 및 간독성 시험에서 안전성이 있는 것으로 확인되었고, 본 연구를 바탕으로 태아의 기형유발과 관련있는 생식독성검사 등이 계속적으로 이루어져야 할 것으로 생각된다.

## 인용문헌


1. 龔信 (1990) 古今醫鑑. 324. 江西科學技術出版社, 中國.
2. Kada, T., Tutikada, K. and Sadale, Y. (1972) In vitro and hostmediated "rec-assay" procedures for screening chemical mutagens; and phloxine, A mutagenic Red dye detected. *Mutat. Res.* 16: 165-174.
3. 田島彌太郎, 賀田恒夫, 近藤宗平, 外村晶 (1980) 環境變異原 實驗法, 47-68. 講談社, 東京.
4. Maron D. M. and Ames B. N. (1983) Revised methods for the *Salmonella* mutagenesity test. *Mutat. Res.* 113: 173-215.
5. Oda, Y., Nakamura, S., Oki, I., Kato, T. and Shinagawa, H. (1985) Evaluation of the new system(*umu*-test) for the detection of environ-

mental mutagens and carcinogens. *Mutat. Res.* 147: 219-229.
6. Quillardet, P. and Hofnumg, M. (1985) The SOS chromotest, a colorimetric bacterial assay for genotoxins procedures. *Mutat. Res.* 147: 65-78.
7. 서울대학교 의과대학편. (1995) 임상약리학, 323. 서울대학교 출판부, 서울.
8. Doll, S. R. (1977) Strategy for detection of cancer hazards to man. *Nature* 265: 589-596.
9. Wynder, E. L. and Gori, G. B. (1977) Contribution of the environment to cancer incidence: An epidemiologic exercise. *J. Natl. Cancer Inst.* 58: 825-832.
10. Sugimura, T. (1982) Mutagens, carcinogens, and tumor promoters in our daily food. *Cancer* 49: 1970-1984.
11. Ames, B. N., Durston, W. E., Yamasaki, E. and Lee, F. D. (1973) Carcinogens are mutagens. A simple test system combining liver homogenates for activation and bacterial detection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 70: 2281-2285.
12. Ames, B. N., McCann J. and Yamasaki, E. (1975) Methods for detecting carcinogens and mutagens with the *Salmonella*/mammalian microsome mutagenicity test. *Mutat. Res.* 31: 347-364.
13. McCann, J. and Ames, B. N. (1976) Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella*/microsome test: Assay of 300 chemicals: Discussion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 73: 950-954.
14. McCann, J., Choi, E., Yamasaki, E. and Ames, B. N. (1975) Detection of carcinogens as mutagens in the *Salmonella* microsome test. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 72: 5135-5139.
15. Hollstein, M. and McCann, J. (1979) Short-term tests for carcinogens and mutagens. *Mutat. Res.* 65: 133-226.

(1997년 8월 19일 접수)