

원방우황청심원의 랫드 최기형성에 관한 연구

한순영* · 박귀례 · 신재호 · 김관기¹ · 권석철 · 장성재
식품의약품안전본부 독성연구소

A Teratogenicity Study on Original Woo-Whang-Chung-Sim-Won in Rats

Soon-Young Han*, Kui Lea Park, Jae-Ho Shin, Pan Gyi Kim¹,
Seok Cheol Kwon and Seung Jae Jang

National Institute of Toxicological Research, Korea FDA,
Seoul, 122-704, Korea
(Received August 21, 1997)
(Accepted October 20, 1997)

ABSTRACT : A teratogenic study on Original Woo-Whang-Chung-Sim-Won was carried out in Sprague-Dawley rats. Original Woo-Whang-Chung-Sim-Won suspended in distilled water was administered to pregnant dams by oral gavage during organogenesis period (from 7th to 17th day of gestation) at daily doses of 1/9, 1/3 and 1 pill/kg. About two-thirds of dams were sacrificed at 20th day of gestation to scrutinize the pregnant performances and fetal development, and the remaining dams were allowed to deliver. The growth, reflex, behaviour and reproductive function of F1 offsprings were examined. There was no treatment-related difference in body weight, food consumption and necropsy findings of dams. No gross, skeletal and visceral abnormalities was observed in F1 fetuses from dams treated with Original Woo-Whang-Chung-Sim-Won. F1 offsprings did not show any treatment-related difference in growth, reflex, behaviour and reproductive performance. At caesarean section of F1 dams, no growth retardation and gross abnormality was observed in F2 fetuses. In conclusion, Original Woo-Whang-Chung-Sim-Won did not show any potential teratogenic activity in rats.

Key Words : Original Woo-Whang-Chung-Sim-Won, Teratogenicity study, Rats

I. 서 론

원방우황청심원은 화제국방 (太平惠民和劑局, 1151) 및 동의보감(허준, 1610)을 그 기원으로 하여 뇌졸중, 고혈압, 심계항진, 호흡곤란, 정신불안 등에 오랜동안 사용되어온 전통약이다. 최기형성시험은 태자의 기관형성기에 배자 및 태자의 사망, 태자의 발육지연, 기형 발생, 출생자의 성장, 기능발달 등의 이상유무를 검색하는 시험으로서, 본 실험에서는 원방우황청심원을 기관형성기 동안 랫드 임신모체에 투여하여 의약품 등의 독성시험기준 (국립보건안전연구원, 1988) 에 따라 최기형성여부를 검색하고자 하였다.

II. 실험 방법

1. 실험동물

국립보건안전연구원 실험동물관리실에서 분양받은 Sprague-Dawley 계통의 특정병원체부재(SPF) 랫드들은 온도 23±1°C, 상대습도 55±5%, 환기횟수 10-18회/시간, 조명시간 12시간, 조도 300-500 Lux의 동물실험실에서 1주일간 순화시켜 사용하였다. 사료는 실험동물용 고형사료 [신촌사료(주)]를 자유롭게 섭취토록 하였으며 물은 수도물을 자유섭취시켰다. 교배는 암수를 2:1로 동거시켜 다음날 질전 또는 질도말에 정충이 확인된 날을 임신 0일로 하였다.

2. 시험물질, 시험군의 구성 및 투여

*To whom correspondence should be addressed.

¹Present address : Department of Environmental Health, Yongin University, Kyunggi-do, 449-714, Korea

Table 1. Test group of Original Woo-Whang-Chung-Sim-Won

Dose (Pill/kg)	Administration volume (ml/kg/day)	No. of female rats
0	12	33
1/9	12	33
1/3	12	31
1	12	33

한국제약협회에서 공급한 원방우황청심원(로트번호: 92-76)을 시험물질로 사용하였다. 시험물질 20환을 사용하여 측정된 1환의 평균중량은 7.7293 g으로 시험물질의 성상 및 최대투여 가능용량등을 고려하여 임상용량의 30배인 체중 kg당 1환 해당량을 고용량으로 하여 3단계의 용량을 설정하였고 대조군(용매투여군)을 두었다(Table 1). 투여직전에 원방우황청심원 일정량에 정제수를 가하여 유발과 유봉으로 미세하고 균질한 상태가 되도록 조제하여 강제 경구투여하였다. 임신 7일부터 17일까지 일정한 시간대에 1일 1회 연속투여하였고 투여액량은 2일마다 측정된 체중을 기준으로 산출하였다.

3. 모체에 대한 관찰

1) 일반증상, 체중 및 사료섭취량

시험기간중 1일 1회, 투여기간 중에는 투여 전후 1일 2회 동물의 일반상태, 중독증상 및 사망유무를 관찰하였고, 분만전후에는 1일 3회 분만중의 이상 및 분만유무를 관찰하였다. 각 군에 대하여 임신 0, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 20일에, 분만후에는 0, 4, 7, 14, 21일에 각각 체중을 측정하였으며, 일정량의 사료를 급여한 후 체중 측정일에 잔량을 측정하여 사료섭취량을 산출하였다.

2) 제왕절개 관찰

전 모체의 2/3를 임신 20일째에 제왕절개하여 임신황체수, 착상수, 생존태자수, 흡수태자수, 사망태자수, 생존태자의 성별, 체중등을 관찰하였다. 모체의 외표, 흉강 및 복강의 전 장기에 대하여 육안적 검사를 실시하고 간장, 신장, 심장, 임신자궁의 습중량을 측정하였다.

3) 임신, 분만 및 포육기간중 관찰

제왕절개하지 않은 모체는 자연분만시켰으며 유산, 조산 및 난산 등의 임신, 분만상태를 관찰하였다. 유선에 수유흔적이 있는 모체를 분만완료로 판정하였고 오후 5시까지 분만완료한 모체를 당일 분만으로 하고 이를 분만 0일로 하였다. 분만후 암수를 구분하고 생존태자수 및 외형이상 유무를 관찰한 후 체중을 측정하였

다. 포육기간중에 포육상태 및 사망등에 관해 관찰하고 분만 4일 생존율, 이유율을 산출하였다. 포육 21일째에 이유시킨 후 적당한 시기에 모체를 부검하고 간장, 신장, 비장, 심장의 습중량을 측정하였다.

4. 태자에 대한 관찰

1) 태자의 형태학적 검사

모체를 제왕절개하여 태자를 자궁에서 적출한 후 즉시 생존 및 외형이상의 유무에 대하여 관찰하였다(Ruddick and Khera, 1975). 생존태자에 대해서는 태자의 1/2은 내부장기 검사 후 탈피하여 골격검사에 이용하였고, 나머지 1/2은 두부만 떼어 Bouin액에 고정시켰는데, 생존태자를 자궁적출 직후 입체현미경하에서 현미해부법(Nishimura, 1974)에 의하여 내장이상 유무에 관해서 검사하였으며, Inouye법(Inouye, 1976)에 따라 골격표본을 제작한 후 골격이상 유무 및 골화정도에 대하여 검사하였고, Bouin용액에 고정시킨 두부는 Wilson 방법(Wilson and Warkany, 1972)에 따라 검사하였다.

5. 출산자 (F1) 에 대한 검사

1) 발육분화검사

자연분만시켜 얻은 F1은 생후 4일째에 각 어미동물에 대하여 원칙적으로 8마리씩(암수 각각 4 마리씩)으로 조정된 후 주 1회 체중을 측정하였고, 이개개전(생후 4일령), 치아봉출(생후 10일령), 안검개열(생후 15일령), 정소하강(생후 28일령), 질개구(생후 35일령) 등 발육분화에 관한 검사를 실시하였다.

2) 반사기능검사

조정된 출산자 모두에 대하여 생후 7일령의 신생자를 뒤집어서 수평표면에 두고 5초내에 바로 일어나면 양성, 5초 이내에 일어나지 않으면 연속적으로 2회 추가 실시하여 30초 까지 관찰하는 정향반사와 생후 9일령에 경사각 30°의 판상에 출산자의 머리부위를 아래쪽으로 향하도록 놓고 180° 회전을 완료할 때까지의 시간을 측정하여 30초이내에 완료하면 양성, 60초 이내에 회전하지 못하면 60초 이상으로 산정하여 기록하는 부주지성검사를 하였다.

3) 운동성 및 정동성검사

동복자중 암수 각 1마리씩을 무작위로 추출하여 생후 28일령에 로타로드검사기(Rota-rod treadmill for

rats, Kal Kolb GmbH)의 회전하는(6회/분) 붐에 동물을 적응시킨 후 낙하할 때까지 시간을 측정하였는데, 연속 3회 시행하여 3회째의 성적을 집계하고 4초 이상이면 양성으로 판정하였다. 생후 35일령에 자발운동량측정기(Optovarimax, Columbus Instrument)로 총 이동거리를 측정하였다.

4) 생식기능검사

모체당 63-70일령 암컷 각 1수에 대하여 성주기검사를 실시하였다. 10주령 이후에 암수 F1을 형매교배를 피하여 동일군내의 동물끼리 10일간 교배시킨 후 임신이 성립되지 않은 암컷동물은 다음 10일동안 동일군내의 임신을 성립시킨 수컷동물과 교배시켜 교배율 및 임신율을 산출하였다. 교미가 완료된 수컷은 경추탈구법으로 안락사시켜 병리 해부학적 검사를 시행하였으며, 부고환 미부의 정자를 채취하여 정자의 운동성 정도 및 형태를 광학 현미경으로 검사하였다.

임신유지기능검사는 임신 20일령에 부검하여 확인하였다. 임신 F1에 대하여 임신 0, 12, 20일에 체중을 측정하고 임신 20일에 경추탈구법에 의해 안락사시킨 후 개복하여 태자를 적출하였다. 총 자궁무게를 측정 후 황체수, 착상수, 착상흔, 흡수수, 생존태자수, 사망태자수를 검사 기록하였다. 또한 모체의 주요장기 이상유무를 관찰하였다. 생존태자(F2)는 성별을 판정하고, 체중을 측정한 후 외형이상을 관찰하였다.

5) 병리검사

이유후 도태산자와, 로타로드검사 및 자발운동량 측정시험이 끝난 출산자, 교미가 완료된 수컷에 대하여 경추탈구 후 부검하여 각 장기의 육안적 이상 유무를 관찰하였다.

6. 통계학적 분석

각 시험자료의 특성에 따라 일원배치분산분석(ANOVA) 및 Dunnett test, Kruskal-Wallis (H) test, 또는 Chi-square test를 실시하였고 통계학적 유의수준 5%에서 검정하였다.

III. 실험결과

1. 모동물 (F0) 에 대한 영향

1) 모동물의 일반증상, 체중 및 사료섭취량

임신기간과 분만 포육기간동안 대조군을 포함한 전

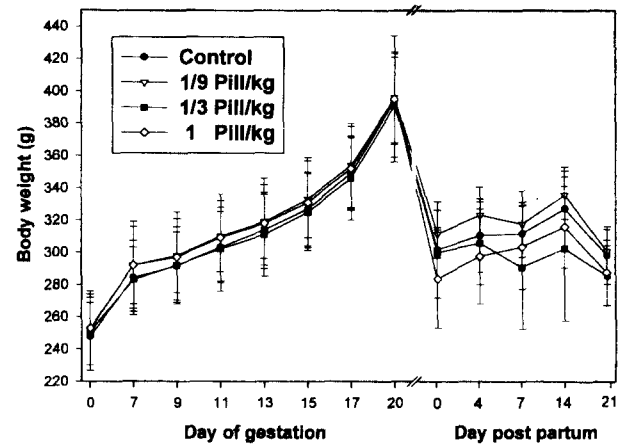


Fig. 1. Mean body weight of F0 dams treated orally with Original Woo-Hwang-Chung-Sim-Won during organogenesis

투여군에서 특이증상이 관찰되지 않았으며, 모동물의 임신 및 포육기간 동안의 체중(Fig. 1) 및 사료섭취량은 전 투여군에서 대조군에 대하여 유의차가 인정되지 않았다.

2) 부검소견, 절대 및 상대 장기 중량

임신 20일째 부검군과 이유후 부검군에 속한 F0모체를 부검한 결과 대조군 및 전 투여군에서 시험물질에 기인한 장기의 육안적 이상소견이 관찰되지 않았으며 부검후 측정된 임신자궁, 주요장기의 절대 및 상대중량도 대조군에 비해 유의성있는 변화를 나타내지 않았다.

3) 제왕절개성적

F0 모체를 제왕절개할 때 황체수, 착상수, 흡수수, 사망태자수, 생존태자수, 성비 및 태반의 무게는 전 투여군에서 대조군에 비해 유의성이 있는 변화는 관찰되지 않았으나 생존태자의 경우 암수 모두의 체중이 대조군에 비해 유의성있게 감소하였다(Table 2).

2. 태자(F1)에 대한 영향

1) 외형이상 및 내장기형검사

F1 태자의 외형 및 두부를 포함한 내장검사서 대조군에서 무미, 좌쇄골하 동맥분지 이상, 무악증이 각 1예씩, 태반융합은 2예가, 저용량군에서 태반수종, 혈관계 이상이 1예씩, 중용량군에서 뇌노출증, 거설, 심한 부정교합을 보이는 안면기형 및 구개열, 흉선위축, 간과 부신에 혈종이 각 1예씩, 그리고 고용량군에서 지단부형성부전 및 거설, 안검개열, 신장, 뇨관융합이 각 1예씩 관찰되었는데(Table 3) 태자 한 마리에 복합

Table 2. Effects of Original Woo-Hwang-Chung-Sim-Won on findings at caesarean section of Fo dams treated orally during organogenesis

Dose (Pill/kg)	Control	1/9	1/3	1
No. of pregnant animals	22	22	20	22
Corpora lutea	18.7±2.96	18.1±3.24	19.4±3.48	19.8±3.50
Implantations (% to corpora lutea)	15.5±2.09 (83.6±14.7)	13.9±3.46 (76.0±16.5)	15.6±2.52 (81.4±14.3)	15.7±2.53 (80.5±15.4)
Resorptions				
Total	4	6	11	6
Early	3	4	11	6
Late	1	2	0	0
Dead fetuses	0	0	0	0
Live fetuses				
Male/Female	174/178	137/162	148/152	157/185
Sex ratio	0.98	0.85	0.97	0.85
Litter size (% to implantation)	15.3±2.38 (98.3±4.59)	13.6±3.52 (97.5±4.53)	15.0±2.62 (96.6±7.75)	15.6±2.60 (98.2±3.43)
Body weight of live fetuses(g)				
Male	3.51±0.27	3.48±0.35	3.55±0.22	3.38±0.37*
Female	3.41±0.28	3.34±0.23	3.43±0.25	3.23±0.35*
Placental weight(g)	0.49±0.08	0.50±0.05	0.48±0.06	0.47±0.06

* : Significantly different from control group (p<0.05)

Table 3. External and visceral findings in F1 fetuses from Fo dams treated orally with Original Woo-Hwang-Chung-Sim-Won during organogenesis

Dose (Pill/kg)	Control	1/9	1/3	1
No. of dams	22	22	20	22
No. of live fetuses examined	174	146	153	169
Dwarf ^{a)}	2	5	2	2
No. of fetuses malformed	3	1	3	2
Exencephaly	0	0	1	0
Acaudate	1	0	0	0
Macroglossia	0	0	1	1
Facial malformation	0	0	1	0
Open eyelid	0	0	0	1
Aplasia of extremities	0	0	0	1
Cleft palate	0	0	1	0
Agnathia	1	0	0	0
Innominant artery	1	1	0	0
Atrophy of thymus	0	0	1	0
Fused kidney & ureter	0	0	0	1
Dilatation of ureter	0	1	2	1
Dilatation of renal pelvis	1	0	1	1
Hematoma				
Adrenal glands	0	0	1	0
Liver	0	0	1	0
Fused placenta	2	0	0	0
Hydroplacenta	0	1	0	0

^{a)}Less than 2.5g in body weight

기형이 나타나는 경우가 많았다. F1 태자의 내부장기 검사에서 대조군을 포함한 전투여군에서 신우확장 또는 요관확장이 1-2예 관찰되었고, 체중 2.5g 이하의 왜소태자도 각군에서 2-5예 관찰되었는데 대조군과 비교

할때 유의성있는 차이는 관찰되지 않았다.

2) 골격기형검사

F1 태자의 골격검사서 골격기형은 관찰되지 않았으며 대조군을 포함한 모든군에서 dumb-bell형, 이분형 또는 비대칭형 등의 흉추체 변이와 흉골분절의 여러 변이 등 경미한 변이가 관찰되었고, 흉골 및 미추의 골화진행도도 대조군과 비교할 때 유의성있는 차이가

Table 4. Frequencies of F1 fetuses with axial alterations

Dose (Pill/kg)	Control	1/9	1/3	1
Number of fetus examined	172	148	154	170
Thoracic vertebrae				
dumb-bell	96	76	90	79
butterfly	3	0	1	6
bipartite	22	12	16	14
asymmetry	0	4	4	9
dumb-bell/asymmetry	19	7	11	14
agenesis	1	1	0	0
Caudal vertebra	3.55 ±0.65	3.42 ±0.68	3.55 ±0.66	3.35 ±0.76
Sternebrae				
no. of ossification				
-retarded	158	138	142	160
bipartite	1	1	0	1
hemisternebrae	92	82	80	68
dumb-bell	0	1	1	15
mal-alignment	16	6	11	9
asymmetric	20	12	16	25
perfect retardation	54	69	42	59
scrambled	58	46	79	74
Ribs				
rudimentary	2	0	1	0
supernumerary	0	0	1	0

관찰되지 않았다(Table 4).

3. 출산자(F1)에 미치는 영향

1) 포육기간중의 생존율 및 체중

출산자의 사망이 분만후 4일 이전에는 대조군에서 1예, 저용량군에서 3예 및 고용량군에서 1예 나타났으며, 이는 포육기간중의 포육불량, 압사 등에 기인한 것으로 추정되며 이후에는 사망예가 관찰되지 않았다(Table 5). F1동물의 수유 및 성장기간 동안의 체중은 전 투여군에서 대조군에 대하여 유의차가 인정되지 않았다(Fig. 2 및 Fig. 3).

2) 발육분화검사 및 반사기능 검사

출산자의 발육분화(이개개전, 치아봉출, 안검개열,

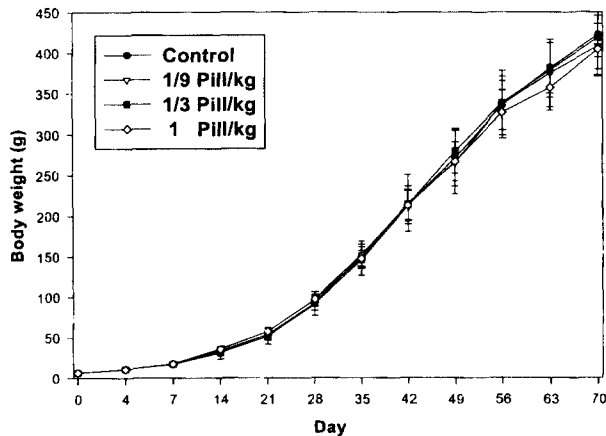


Fig. 2. Mean body weight of F1 male rats from F0 dams treated orally with Original Woo-Hwang-Chung-Sim-Won during organogenesis

정소하강, 질개구) 및 반사기능(정향반사, 부주지성) 검사에서 암수 모두 전 투여군에서 대조군에 비해 유의성있는 변화가 관찰되지 않았다(Table 6 및 7).

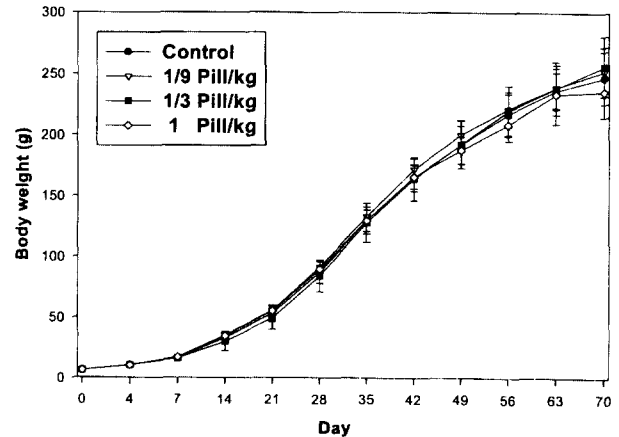


Fig. 3. Mean body weight of F1 female rats from F0 dams treated orally with Original Woo-Hwang-Chung-Sim-Won during organogenesis

Table 6. Postnatal physical development results of F1 pups from F0 dams treated orally with Original Woo-Hwang-Chung-Sim-Won during organogenesis

Dose (Pill/kg)	Control	1/9	1/3	1
Ear opening				
Male	70/70	74/74	62/62	86/86
Female	72/72	78/78	83/83	74/74
Incisor eruption				
Male	45/45	44/44	39/40	45/45
Female	43/43	44/44	45/45	43/43
Eye opening				
Male	43/45	44/44	35/40	45/45
Female	42/43	44/44	42/45	43/43
Descent of testis	43/43	44/44	39/39	44/44
Vagina opening	32/32	33/33	33/33	33/33

/: No. of F1 showing positive response / No. of total F1 examined

Table 5. Gestational period of F0 dams and viability during lactation of F1 pups from F0 dams treated orally with Original Woo-Hwang-Chung-Sim-Won during organogenesis

Dose (Pill/kg)	Control	1/9	1/3	1
Gestational period (Day)	22.0±0.00	22.0±0.00	22.1±0.29	22.2±0.39
Number of live F1 pups at birth	143(13.0±2.53)	157(14.3±1.74)	145(13.2±3.74)	161(14.6±1.57)
Postpartum day				
4	142(12.9±2.55)	153(13.9±1.87)	145(13.2±3.74)	161(14.6±1.57)
4 ^{a)}	88(8.0±0.00)	88(8.0±0.00)	85(7.7±0.65)	88(8.0±0.00)
21	88(8.0±0.00)	88(8.0±0.00)	85(7.7±0.65)	88(8.0±0.00)
Viability index(%)				
0-4 ^{b)}	99.3	97.5	100.0	98.8
4-21 ^{c)}	100.0	100.0	100.0	100.0

() Mean ± S.D.

^{a)}After litter size control

^{b)}(No. of live pups at day 4/No. of live pups at birth)×100

^{c)}(No. of live pups at day 21/No. of live pups at day 4)×100

Table 7. Reflex test results of F1 pups from F0 dams treated orally with Original Woo-Hwang-Chung-Sim-Won during organogenesis

Dose (Pill/kg)	Control	1/9	1/3	1
Surface righting reflex				
Male	43/45	43/44	38/40	42/45
Female	35/43	38/44	42/45	38/43
Negative geotaxis				
Male	37/45	38/44	31/40	35/45
Female	42/43	43/44	42/45	37/43

/: No. of F1 showing positive response / No. of total F1 examined

Table 8. Rotarod test results of F1 pups from F0 dams treated orally with Original Woo-Hwang-Chung-Sim-Won during organogenesis

Dose (Pill/kg)	Control	1/9	1/3	1
Male	7/11	5/11	8/11	7/11
Female	7/11	7/11	8/11	9/11

/: No. of F1 showing positive response / No. of total F1 examined

Table 9. Total traveled distance in activity monitor system of F1 pups from F0 dams treated orally with Original Woo-Hwang-Chung-Sim-Won during organogenesis

Dose (Pill/kg)	Control	1/9	1/3	1
Male	630.0±260.4	710.4±270.1	530.8±281.5	674.2±364.5
Female	651.4±398.4	867.0±384.2	779.1±346.2	764.3±306.1

Values are mean(inch)±S.D.

3) 운동성 및 정동성검사

로타로드 검사 및 자발운동량 측정 결과 대조군과의 결과를 비교하였을 때 전 투약군에서 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 8 및 9).

4) 생식기능검사

성주기 검사, 수정능검사, 수태능검사, 임신유지 기능검사 결과 약물에 의한 영향은 인정되지 않았다(Table 10). 1차 및 2차에 걸친 교배결과 대조군을 포함한 모든군에서 100%의 교배율을 보였으며 교배후 수컷의 부검조건과 종합하여 볼때 약물 투여가 수태능에 미치는 영향은 인정되지 않았다. 교배가 확인된 F1 암컷은 임신 20일령에 부검하여 확인한 결과 중용량군 1수, 고용량군 1수가 각각 비임신으로 판명되었다. 전

Table 10. Fertility data of F1 rats from F0 dams treated orally with Original Woo-Hwang-Chung-Sim-Won during organogenesis

Dose (Pill/kg)	Control	1/9	1/3	1
No. of mated animals	11	11	11	11
Copulation index (%)				
Total	11(100%)	11(100%)	11(100%)	11(100%)
In 1st 10 day	11(100%)	10(91%)	8(73%)	8(73%)
In 2nd 10 day		1(9%)	3(27%)	3(27%)
Fertility index (%)	11(100%)	11(100%)	10(91%)	10(91%)

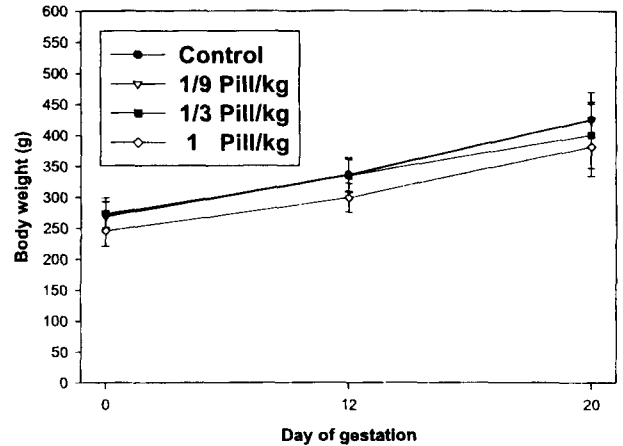


Fig. 4. Mean body weight of F1 dams whose dams were treated orally with Original Woo-Hwang-Chung-Sim-Won during organogenesis

투약군의 교배율 및 임신율은 대조군에 대하여 유의성을 보이지 않았다.

5) 임신중 F1에 관한 검사

F1 임신 모체의 임신기간 동안 체중변화(Fig. 4)의 이상 및 특이한 증상은 관찰되지 않았다.

F1 모동물의 임신 20일째 부검에서 전 투약군에서 특이소견이 나타나지 않았으며 임신자궁, 간장, 신장, 비장 및 심장 중량의 측정에서도 대조군에 비해 유의성 있는 변화는 보이지 않았다.

6) 병리 해부학적 관찰

로타로드 검사후의 부검결과 특이한 사항은 관찰되지 않았다. 자발운동량 검사후의 부검조건은 대조군에서 신우확장이 2예, 비장종대 1예, 저용량군에서 신우확장 1예, 왜신증 1예, 중용량군에서 신우확장 3예, 고용량군에서 신우확장 2예가 발견되었으나 각군간에 유의한 차이는 인정되지 않았다. 교배후 수컷의 부검에서 저용량군에서 신우확장 1예, 고용량군에서 신우확장 2예가 발견되었으나 이는 약물투여에 기인한 것으로 생각되지는 않았다. 부고환 미부로부터 정액을 채취하여 정자운동성 및 형태를 관찰한 결과 정자의 운동성 및 형태에 이상이 인정되지 않았다.

4. 태자(F2)에 미치는 영향

F1 모동물을 제왕절개 할 때 황체수, 착상수, 흡수수, 사망태자수, 산자수, 성비 및 생존태자의 체중은 전 투약군에서 대조군에 대하여 유의성이 관찰되지 않았다.

Table 11. Effects of Original Woo-Hwang-Chung-Sim-Won on findings at caesarean section of F1 dams from F0 dams treated orally during organogenesis

Dose (Pill/kg)	Control	1/9	1/3	1
No. of pregnant animals	11	11	10	10
Corpora lutea	18.1±2.94	19.5±3.08	18.8±4.42	19.9±2.73
Implantations	14.8±3.12	16.1±2.43	14.2±4.73	16.9±2.73
(% to corpora lutea)	(83.3±21.4)	(83.8±14.2)	(75.4±23.6)	(85.4±11.7)
Resorptions				
Total	9	3	4	1
Early	9	3	4	0
Late	0	0	0	1
Dead fetuses	0	1	0	0
Live fetuses				
Male/Female	73/80	84/89	69/69	86/78
Sex ratio	0.91	0.94	1	1.1
Litter size	14.0±3.26	15.7±2.94	13.8±4.69	16.9±2.73
(% to implantation)	(94.4±6.21)	(97.2±5.37)	(97.2±3.81)	(100.0±0.00)
Body weight of live fetuses(g)				
Male	3.78±0.24	3.48±0.25	3.67±0.48	3.50±0.33
Female	3.61±0.24	3.35±0.18	3.41±0.18	3.45±0.35
Placental weight(g)	0.54±0.06	0.52±0.08	0.54±0.10	0.48±0.06*

* : Significantly different from control group (p<0.05)

태반무게는 고용량군에서 대조군에 비해 감소하였으나 대조군을 포함한 전 투여군에서 외형이상이 발견되지 않았다(Table 11).

IV. 고찰 및 결론

원방우황청심원을 0, 1/9, 1/3 및 1환의 용량으로 Sprague-Dawley 계통의 랫드에 임신 7일부터 임신 17일까지 강제 경구투여하여 배 및 태자의 사망, 태자의 발육지연, 기형발생, 출생자의 성장, 기능발달에 미치는 영향을 조사하였다.

모동물(F0)의 일반증상, 체중, 사료섭취량, 부검소견, 절대 및 상대장기중량에 있어서 시험물질 투여로 인한 것으로 사료되는 변화는 관찰되지 않았다. F0 모동물의 제왕절개시 관찰된 황체수, 착상수, 흡수수, 사망 태자수, 생존태자수, 성비등의 제왕절개 성적에 있어서 시험물질의 투여에 의한 것으로 사료되는 어떠한 변화도 관찰되지 않았다. 단, 제왕절개군의 고용량군에서 태자 체중이 암수 모두 유의성있게 감소되었으나 분만 0일에 측정된 분만군의 체중은 고용량군을 비롯한 모든 투여군에서 유의적인 차이가 없었다. 이는 제왕절개군의 고용량군에서 체중감소가 있었다 할지라도 분만군에서는 체중감소가 관찰되지 않아 제왕절개군 고용량군에서의 태자체중의 감소는 중요한 의미를 갖는 것은 아니라고 사료되었으며, 태자체중감소의 뚜렷한 원인은 알 수 없었다. F1 태자의 외형 및 내장기형 검사에서 대조

군과 약물투여군에서 기형들은 그 발현율이 낮고 용량 상관성이 없어서 자연발생적인 기형발현으로 생각되며 시험물질의 영향으로는 판단되지 않았다.

F1 태자의 내부장기 검사에서 대조군을 포함한 전투여군에서 1-2예의 신우확장과 요관확장이 관찰되었으나 이는 자연발생적인 범위 수준의 소견들로서 시험물질의 투여와는 무관한 것으로 사료되었다. 골격기형검사에서도 약물투여에 기인한 것으로 판단되는 골격기형은 관찰되지 않았으며 대조군을 포함한 전 투여군에서 경미한 변이가 관찰되었으나 이는 자연발생적인 변이로서 시험물질과는 무관한 소견으로 판단되었다. 또한 흉골 및 미추의 골화정도도 대조군과 비교할 때 유의성있는 변화는 관찰되지 않았다.

분만 4일째의 생존율 및 이유율, 이유후 부검소견, 발육분화시험에서 어떠한 시험물질의 영향도 인정되지 않았으며 일반증상 및 체중에 있어서도 시험물질의 투여에 의한 것으로 판단되는 어떠한 소견도 발견되지 않았다. F1 수컷동물의 부검시 저용량군과 고용량군에서 신우확장이 소수 관찰되었는데 시험물질에 의한 변화는 아니라고 생각되며, 부고환 미부로 부터 채취한 정자의 운동성 및 형태를 관찰한 결과 시험물질에 의한 것으로 인정되는 이상은 없었다. F1의 교배율 및 임신율, 임신동물의 체중과 임신 20일째 부검소견에 있어서도 시험물질 투여에 기인한 것으로 사료되는 변화는 관찰되지 않았다. 중용량 및 고용량군의 F1에서 각 1수씩의 비임신이 확인되었으나 이는 약물 투여에 의

한 영향으로는 판단되지 않았다. F1 모동물의 제왕절개성적(황체수, 착상수, 흡수배수, 사망태자수, 산자수, 성비, 외표소견 등)에 있어서 대조군을 포함한 전 투여군에서 시험물질의 투여에 의한 것으로 인정되는 어떠한 소견도 발견되지 않았다. 고용량군에서만 F2 태반 무게의 유의성있는 감소가 관찰되었으나 그 외의 시험 결과를 종합하여 볼 때 이변화는 중요한 의미를 갖는 것으로 사료되지는 않았다.

이상의 결과로 볼 때 원방우황청심원을 1/9환, 1/3환, 1환/kg/day의 용량으로 랫드의 기관형성기 동안에 경구투여하였을 때 F1에서 약물에 의한 외표이상, 내장기형, 골격기형 및 발육이상, 행동이상, 생식기능의 이상이 나타나지 않아 원방우황청심원은 최기형 물질은 아닌 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 실험 수행에 많은 도움을 주신 김승범, 정인호 선

생께 감사드립니다.

참고문헌

- 太平惠民和劑局 (1151): 太平惠民和劑局方
- 허준 (1610): 동의보감
- 국립보건안전연구원 (1988): 의약품 등의 독성시험기준, 국립보건안전연구원 예규 10호
- Inouye, M. (1976): Differential staining of cartilage and bone in fetal mouse skeleton by alcian blue and alizarin red S. *Cong. Anom.* **16**, 171-173.
- Wilson, J. G. and Warkany, J. (1972): *Teratology, Principles and Techniques*. The University of Chicago Press. pp. 1-277.
- Nishimura, K. (1974): A microdissection method for detecting thoracic visceral malformation in mouse and rat fetuses. *Cong. Anom.* **14**(1), 23-40.
- Ruddick, J. A. and Khera, K. S. (1975): Pattern of anomalies following single oral doses of ethylenethiourea to pregnant rats. *Teratology* **12**, 277-282.