

원 저

陰喘二陳湯의 안정성에 관한 실험적 연구

김영미, 최해윤, 김종대
경산대학교 한의과대학 폐계내과학교실

Studies on Oral Toxicity of *Eumcheonyijin-tang* in Rats

Young-Mi Kim, Hae-Yun Choi, Jong-Dae Kim

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Kyungsan University

Objectives : In order to investigate the toxicity of rats after oral administration of *Eumcheonyijin-tang* extract.

Methods : The experimental animals were subdivided into control, short term administration group, and long term administration group. With changes of gross appearance, the histological changes of liver and kidney were observed. Blood chemical indexes used in this study were AST, ALT, total bilirubin, albumin, BUN and creatinine in serum.

Results : In the long term administration group, histological changes were detected in the liver as centrolobular disposition of fatty tissue(adipose cell), and in serum test, AST, ALT increased at 21 days after administration group, serum total bilirubin were increased 21, 28 and 35 days after administration group. So it seems to induce toxicity.

Kidneys of the long term administration group revealed histological changes: increasing of connective tissue and pyknosis of glomerulus cell were observed at 28 days after administration group, and in serum test, significant changes of albumin, BUN, and creatinine were admitted. So it seems to induce toxicity.

Conclusions : In long term administration of *Eumcheonyijin-tang* toxicity was induced. (*J Korean Oriental Med* 2000;21(3):199-208)

Key Words: *Eumcheonyijin-tang*, Oral toxicity, Histological changes, Blood chemical index

서론

최근 한약의 肝毒性에 대한 사회적인 관심이 증가 되는 추세이며, 이러한 우려에 대한 객관적이고 합리적인 안전성 검증이 시급한 실정이다. 독성이란 “표적 생물에 대한 약이나 화학물질의 모든 해로운 효과”

로 정의되는데 스위스의 의사인 Paracelsus는 “모든 화학물질은 毒物이며, 毒物이 아닌 物質은 없다. 적정한 양으로 사용하면 치료약이지만, 그렇지 아니하면 毒物이다.”고 주장한 바가 있다. 이와 같은 물질의 안전성을 확보하기 위해서 동물시험을 통한 독성 및 무영향수준에 대한 데이터의 축적은 필수적이다¹⁾.

陰喘二陳湯은 해수증상을 치료하기 위해 경산대학교 한의과대학 부속한방병원 5내과에서 다용하는데, <經驗方選集>에 수록된 처방에 黃芩을 빼고 沙蔘, 麥門冬, 紫菀, 百部根을 加하여 慢性咳嗽, 夜嗽, 陰虛

· 접수 : 2000년 9월 14일 · 수정 : 11월 1일 · 채택 : 11월 2일
· 교신저자 : 김종대, 경산대학교 한의과대학 폐계내과학교실
(Tel. 053-770-2177,
E-mail: omendoim@kyungsan.ac.kr)

喘 등의 병증에 응용하는 처방으로 효과가 우수한 처방이다. 이 처방은 解表二陳湯⁴⁵⁾에 四物湯을 습하여 貝母, 麻黃, 桔梗을 빼고, 知母, 黃柏, 枳殼, 麥門冬, 防風, 五味子, 沙蔘, 百部根을 추가하여 補陰鎮咳의 功效를 증가시킨 것이다.

현재까지 韓藥物의 안전성에 관한 연구로는 수종의 약물에 대한 것이 있으나 미약한 실정이며, 이들 보고는 혈액화학적 방법에 국한되어 있다^{6,7)}. 한약의 투여 후 실질장기의 조직학적 변화에 대한 연구로는 김⁸⁾이 茵陳清肝湯의 안전성에 관한 연구에서 실질장기의 조직병리소견을 보고하고, 朴 등^{9,10)}이 항암치료에 활용할 수 있는 처방에 대하여 경구투여로 독성 시험을 수행한 결과 특정한 이상이 없음을 밝혔다.

이에 저자는 陰喘二陳湯을 장기간에 걸쳐 복용할 경우 실질장기에 미치는 독성여부와 안전성을 확인하고자 陰喘二陳湯 추출물을 1, 3, 5, 7, 21, 28 및 35일간 매일 白鼠에 마리 당 500mg/kg씩 경구투여한 후 약물의 투여시기에 따른 간장과 신장의 육안적인 변화 및 조직학적인 변화를 관찰하고, 동시에 혈액화학적 방법으로 혈청의 AST, ALT, total bilirubin, albumin, BUN 및 creatinine의 변화를 관찰한 후 다음과 같은 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 재료

1) 약재

경산대학교 부속한방병원에서 精選된 약물을 사용하였으며, 陰喘二陳湯 처방내용 및 1첩 분량은 다음과 같다.

藥名	生藥名	用量(g)
熟地黃	<i>Rehmanniae Radix Preparat</i>	6
當歸	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	6
川芎	<i>Cnidii Rhizoma</i>	4
白芍藥	<i>Paeoniae Radix Alba</i>	4
半夏	<i>Pinelliae Rhizoma</i>	4
陳皮	<i>Citri Pericarpium</i>	4
沙蔘	<i>Adenophorae Radix</i>	4
赤茯苓	<i>Poria</i>	3
枳殼	<i>Aurantii Fructus</i>	3

麥門冬	<i>Lirioipus Tuber</i>	3
杏仁	<i>Armeniacae Amarum Semen</i>	3
防風	<i>Ledebouriellae Radix</i>	3
蘇葉	<i>Perillae Folium</i>	3
桑白皮	<i>Mori Cortex</i>	3
知母炒	<i>Anemarrhenae Rhizoma</i>	2
黃柏炒	<i>Phellodendri Cortex</i>	2
五味子	<i>Schizandrae Fructus</i>	2
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	2
紫菀	<i>Asteris Radix</i>	8
百部根	<i>Stemonae Radix</i>	8
生薑	<i>Zingiberis Rhizoma Recens</i>	3

總量 80

2) 동물

150g 내외의 성숙한(45일령) Wistar계 雌性 白鼠(SPF, 대한실험동물센터, 서울)를 고형사료(삼양유지사료사)와 물을 충분히 공급하면서 2주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였다.

3) 경구주입기

Rat용 철제 경구주입기(직경 1.5×70mm, 명진사, 서울)를 70% ethanol에 12시간 침적하여 멸균한 후 사용하였다.

2. 방법

1) 검액의 조제

陰喘二陳湯 350g에 증류수 1000ml를 加하여 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary evaporator로 감압농축하여 점조성의 추출물 250g을 얻은 후 증류수로 20ml에 희석하여 사용하였다.

2) 약용량 및 실험군의 구성

실험군은 대조군, 단기투여군(1, 3, 5 및 7일 투여군) 및 장기투여군(21, 28 및 35일 투여군)으로 구분하고 날짜별 투여군에 각각 白鼠를 10마리씩 배정하였다.

3) 검액의 투여

동물을 대조군, 단기투여군(1, 3, 5 및 7일 투여군) 및 장기투여군(21, 28 및 35일 투여군)으로 구분하고 대조군은 실험기간동안 물과 고형사료(삼양유지사료사)를 자유롭게 공급하였다. 약물투여군은 마리 당 500mg/kg의 검액을 경구주입기를 이용하여 1일 1회 투여하였으며, 이는 성인의 1일 1회 복용량의 1/2에 해당하는 양으로 예비실험을 통하여 가장 적정용량

으로 채택된 것이다.

4) 관찰 및 검사항목

(1) 일반상태 및 폐사의 관찰

검액투여 1일째부터 매일 1회 이상씩 白鼠의 일반상태의 변화, 중독증상, 운동성, 외관 및 폐사유무를 주의깊게 관찰하였다.

(2) 재료의 채취 및 조직표본의 제작

실험군을 대조군, 단기투여군 및 장기투여군으로 구분한 후 총 8개군 白鼠의 체중을 측정, 마취, 방혈하여 간장과 신장의 육안적 변화를 관찰하고 그 소편을 절취하여 Bouin액에 고정한 후 에탄올 계열로 탈수하고, xylene을 거쳐 paraffin 포매를 실시하였다. 그 후 3-4 μ m의 연속 조직절편을 제작하고 hematoxylin-eosin염색(H-E stain)을 실시하고 조직학적 변화를 관찰하였다.

(3) 채혈 및 혈청분리

白鼠를 마취하고 심장채혈로 5ml의 혈액을 채혈한 후 4℃에서 4시간 이상 방치한 다음 원심분리기를 이용하여 3,000rpm에서 20분간 원심분리하여 혈청을 분리하였다.

(4) 혈청성분의 측정

혈청 AST, ALT, total bilirubin, albumin, BUN 및 creatinine은 auto dry chemistry analyzer(SPOTOCHEM 406010, KYTO DAIICHI KAKAKU (KDK) Co., Ltd., Japan)를 이용하여 측정하였으며, Retiman-Frankel법¹³⁾ 또는 Jendrassik법¹⁴⁾에 따라 SPOTOCHEM kits (KDK Co., Japan)를 이용하여 측정하였다.

5) 통계처리

실험에서 얻은 모든 수치는 10마리 당 평균±표준

편차(mean±standard deviation(S.D.))으로 계산하였으며, 대조군과 비교하여 student's t-test로 유의성을 검증하였다.

성 적

1. 육안적인 백서의 변화 및 체중 변화

대조군 및 약물투여군 모두에서 실험기간동안 폐사한 동물은 관찰되지 않았으며, 탈수(dehydration) 등 육안적인 병증을 나타내는 白鼠 역시 관찰되지 않았다.

체중 변화는 대조군에서 150.6±7.28g으로 관찰되었으며, 1일 투여군에서는 151.3±2.79g으로 관찰되어 다소 감소하였으나 유의성은 인정되지 않았다. 3일 투여군에서는 161.3±1.27g으로 관찰되었으며, 5, 7, 21, 28 및 35일 투여군에서는 각각 166.5±5.18, 171.3±5.18, 185.3±7.72, 190.5±7.83 및 205.3±11.15g으로 점차 증가되었다(Table 1).

2. 간장과 신장의 육안적 변화

대조군 및 약물투여군 모두에서 실험기간동안 肝臟과 腎臟의 육안적인 변화가 관찰되지 않았다.

3. 조직학적 변화

1) 肝臟

대조군에서는 중심정맥(central vein)을 중심으로 방사형의 간세포 띠가 잘 관찰되며, 지방세포(adipose cell)의 침윤이 거의 관찰되지 않는다(Fig. 1a). 단기투여군인 1, 3 및 5일 투여군에서도 대조군과 유사하게

Table 1. Effects of Eumcheonyjijin-tang Extract on Body Weight in Rats

Groups	Control	Short term groups				Long term groups		
		1	3	5	7	21	28	35(days)
No. of animals	10	10	10	10	10	10	10	10
Body Weight(g)	150.6±7.28 ^{a)}	151.3±2.79	161.3±1.27	166.5±5.18	171.3±5.18	185.3±7.72	190.5±7.83	205.3±11.15

a) mean±standard deviation in 10 rats

정상적인 肝組織象을 나타내고 있으나(Fig. 1b-d), 7일 투여군에서는 중심정맥을 중심으로한 경미한 지방세포의 침윤이 관찰되었으나, 간세포내의 지방침윤은 인정되지 않았다(Fig. 1e).

장기투여군에서는 중심정맥을 중심으로 소엽 중심성 지방침윤 소견이 관찰되었고(Fig. 2g, h), 이러한 지방 침윤소견은 투여일이 증가할수록 더욱 현저한 양상을 나타내었다. 또한 심한 경우에는 간세포내의 지방 침윤소견도 관찰되었다.

2) 腎臟

대조군에서는 잘 발달된 사구체와 세뇨관들이 정상적으로 관찰되었으며(Fig. 2a), 단기투여군과 장기투여군인 21일 투여군에서는 대조군과 유사한 소견

을 나타내었으나(Fig. 2b-f), 28일 투여군에서는 사구체내의 간질조직(결합조직)의 증가에 의한 위축소견이 관찰되기 시작하였고(Fig. 2g), 35일 투여군에서는 사구체 세포의 핵 농축을 특징으로 하는 사구체의 위축증상이 관찰되었다(Fig. 2h).

4. 혈액화학적 변화

1) 혈청 AST의 변화

대조군에서는 $46.31 \pm 21.29 \text{ IU/L}$ 로 관찰되었으며, 단기투여군인 1, 3 및 5일 투여군에서는 각각 45.32 ± 30.27 , 47.35 ± 31.28 및 49.36 ± 29.25 로 대조군과 유사하게 관찰되었으나, 7일 투여군에서는 53.35 ± 31.27 으로 대조군에 비해 유의성있는($P < 0.05$) 증가가

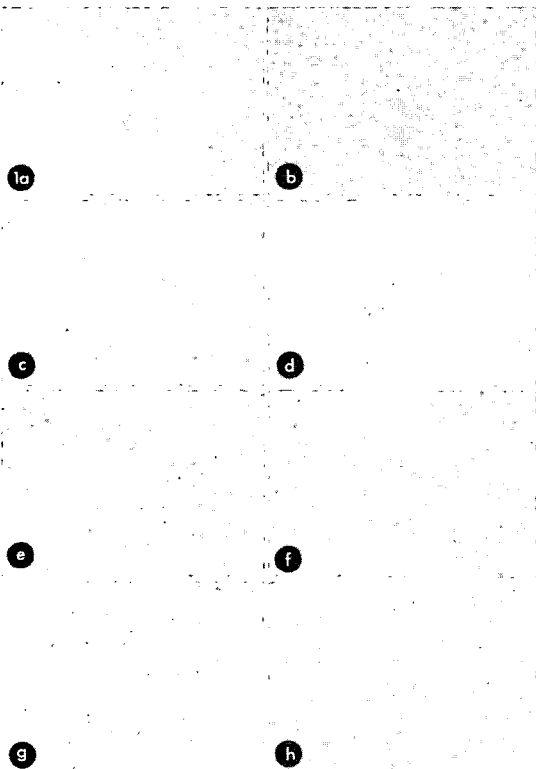


Fig. 1. Histological profiles of liver after administration of Eumcheonyijin-tang extract.

- a. Control
 - b. After 1 day administration
 - c. After 3 days administration
 - d. After 5 days administration
 - e. After 7 days administration
 - f. After 21 days administration
 - g. After 28 days administration
 - h. After 35 days administration
- a-h : $\times 150$, Hematoxylin-eosin stain

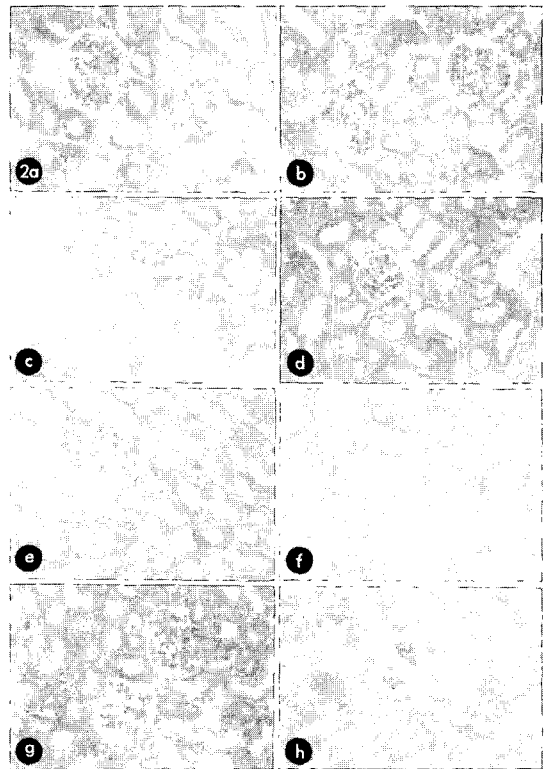


Fig. 2. Histological profiles of kidney after administration of Eumcheonyijin-tang extract.

- a. Control
 - b. After 1 day administration
 - c. After 3 days administration
 - d. After 5 days administration
 - e. After 7 days administration
 - f. After 21 days administration
 - g. After 28 days administration
 - h. After 35 days administration
- a-h : $\times 150$, Hematoxylin-eosin stain

서는 각각 2.95 ± 2.10 , 2.66 ± 1.32 , 3.01 ± 1.33 , 3.02 ± 1.66 , 2.97 ± 1.31 및 3.23 ± 1.21 로 관찰되어 대조군과 유사하게 관찰되었으나, 35일 투여군에서는 2.53 ± 0.09 로 관찰되어 대조군에 비해 유의성있는($P < 0.01$) 감소가 관찰되었다(Table 2, Fig. 5).

5) 혈청 BUN의 변화

대조군에서는 $14.99 \pm 7.78 \text{mg/dl}$ 로 관찰되었으며, 단기 및 장기 투여군인 1, 3, 5, 7 및 21일 투여군에서는 각각 15.38 ± 9.16 , 16.27 ± 11.35 , 15.26 ± 11.12 , 14.97 ± 8.31 및 16.27 ± 7.23 으로 관찰되어 대조군과 유사하게 관찰되었으나, 28일 투여군에서는 23.35 ± 11.26 으로 대조군에 비해 유의성있는($P < 0.05$) 증가가 인정되었고, 35일 투여군에서도 27.17 ± 15.36 으로 관찰되어 대조군에 비해 유의성있는($P < 0.01$) 증가가 관찰되었다(Table 2, Fig. 5).

6) 혈청 creatinine의 변화

대조군에서는 $0.80 \pm 0.53 \text{mg/dl}$ 로 관찰되었으며, 단기 투여군인 1, 3, 5 및 7일 투여군에서는 각각 0.79 ± 0.23 , 0.81 ± 0.21 , 0.95 ± 0.32 및 0.80 ± 0.43 으로 관찰되어 대조군과 유사하게 관찰되었다. 장기 투여군인 21 및 28일 투여군에서는 각각 0.93 ± 0.12 및 0.99 ± 0.13 으로 관찰되어 대조군에 비해 유의성있는($P < 0.05$) 증가가 인정되었고, 35일 투여군에서는 1.35 ± 0.78 로 관찰되어 대조군에 비해 유의성있는($P < 0.01$) 증가가 관찰되었다(Table 2, Fig. 4).

고찰

陰喘二陳湯은 경산대학교 한의과대학 부속한방병원 5내과에서 慢性咳嗽에 대응하는 처방으로, 그 方義는 <東醫寶鑑>에서 언급한 “陰虛喘은 降心火하고 補眞陰, 益精血하는 治法으로 四物湯에 二陳湯을 合하고 枳殼, 黃芩, 知母, 黃柏을 加한다⁴⁾”고 하였고, “夜間咳嗽는 陰虛에 屬하므로 陰分火를 強하게 하고, 대개 夜嗽, 久嗽는 腎氣가 虧損하고, 火가 盛하여 眞水가 涸竭된 所致이며, 或은 津液이 凝結되어 痰이 形成되기 때문에 六味地黃元에 黃柏, 知母, 天門冬, 貝母, 橘紅을 加하여 化源을 滋養해야 한다⁴⁾”고 한 意義를 살려, 哮喘을 치료하는 解表二陳湯^{4,5)}에 四物湯을 合하고 貝母, 麻黃, 桔梗을 제거하고 知母, 黃柏, 枳殼, 麥門冬, 防風, 五味子, 沙蔘, 百部根을 加하여 補陰鎮咳의 功效를 증가시킨 것이다. 이의 구성약물^{12,13)}은 熟地黃 6g, 當歸 6g, 川芎 4g, 白芍藥 4g, 沙蔘 4g, 半夏 4g, 陳皮 4g, 赤茯苓 3g, 枳殼 3g, 麥門冬 3g, 防風 3g, 蘇葉 3g, 杏仁 3g, 桑白皮 3g, 知母炒 2g, 黃柏炒 2g, 五味子 2g, 甘草 2g, 生薑 3g, 紫菀 8g, 百部根 8g으로 되어있는데, 이 중 百部根은 微有毒한 藥性을 갖고 있다^{12,13)}.

毒性이란 “표적생물에 대한 약이나 화학물질의 모든 해로운 효과¹⁾”로 정의되는데 스위스의 의사인 Paracelsus는 “모든 화학물질은 毒物이며, 毒物이 아닌 物質은 없다. 적절한 양으로 사용하면 치료약이지만, 그렇지 아니하면 毒物이다.”²⁾고 주장한 바가 있다. 이와 같은 물질의 안전성을 확보하기 위해서 동물시험을 통한 독성 및 무영향수준에 대한 데이터의 축적이 필수적이다¹⁾.

국립보건안전연구원에서는 1994연도에 “醫藥品 등의 毒性試驗 基準 國立保健安全研究院 例規 제94-3號¹⁾”를 제정하였다. 이 시험의 목적은 의약품 등의 안전성 평가를 위하여 실시하는 비임상 독성실험의 표준적인 실시방법을 정함으로써 실험결과 신뢰성을 확보하여 의약품 등의 안전성 평가에 적정을 기하는데 있다. 이 기준에서는 급성, 아급성, 만성, 생식 독성 및 발암시험 등 여러 독성시험 방법의 기준

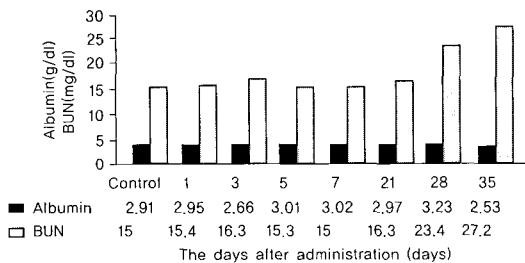


Fig. 5. Changes of serum albumin, BUN levels after drug administration of Eumcheonyijin-tang extract.

을 제시하고 있는데, 특히 급성독성은 시험물질을 실험동물에 單回 투여하였을 때 단기간에 나타나는 독성을 질적, 양적으로 검사하는 시험법으로 의약품 독성시험에 있어 가장 중요한 기초시험이다. 또한 급성독성시험이 규정에서는 투여경로는 임상적용경로를 원칙으로 하고 경구투여는 원칙적으로 강제투여로 하며 통상 투여 전 일정 기간을 절식시킨다고 하였다. 실험결과에 있어서는 LD₅₀(50% 치사량), 임상증상의 매일 관찰기록, 실험기간 중 3회 이상의 체중측정기록, 관찰기간 종료 후 육안적 해부조건, 육안적 이상소견이 관찰된 장기조직에 대한 병리조직 검사를 규정하고 있다¹⁴⁾.

사람에게 반복 투여되는 약물에 대한 독성시험은 급성, 아급성, 만성독성시험을 단계적으로 수행하는 것을 원칙으로 하고 있으나, 개정 전의 “醫藥品 等の 毒性試驗基準”에서는 급성독성 성적으로 보아 저독성(LD₅₀치가 경구투여시 5g/kg以上)이라고 판단될 시에는 독성시험기간을 단축 또는 면제할 수 있으며, 실험동물을 1종으로 할 수 있다는 원칙을 제시한 바 있다. 이러한 규정은 극히 저독성시 아급성, 만성독성시험을 구대여 수행함으로써 일어나는 경비, 시간, 노력의 손실 외에 아까운 생명의 손실을 방지하기 위한 것이라 여겨진다. 그러나 급성독성시험으로 경비와 시간을 절약하며 단시간 내에 독성을 파악할 수 있으나 단 1회의 투여로는 약물 누적에 의한 독성 및 병변을 정확하게 파악하기 힘들기 때문에 14일 또는 28일의 연속투여에 의한 아급성·만성 경구독성 시험을 제시하고 있다. 이 시험에서는 적어도 3 용량군과 대조군을 필요로 하며 최고용량에서는 독성작용을 일으키는 용량으로 설정하고, 최저용량에서는 독성을 유발시키지 않는 무해용량을 설정함을 원칙으로 하고 있다. 따라서 이 시험은 약물을 실험동물에 반복투여하여 중·장기적으로 나타나는 독성을 질적, 양적으로 검사할 수 있는 시험법이다^{15,16)}.

최근 한약의 간독성에 대한 사회적인 관심이 증가되는 추세이며, 이러한 우려에 대한 객관적이고 합리적인 안전성 검증이 시급한 실정이다. 이에 陰喘二陳湯의 독성여부를 알기 위해 본 실험에서는 실험군을

대조군, 단기투여군(1, 3, 5, 7일 투여군) 및 장기투여군(21, 28, 35일 투여군)으로 구분하고 각각 10마리씩 白鼠를 배정한 후, 陰喘二陳湯 추출물을 500mg/kg씩 투여하여 약물의 투여시기에 따른 간장과 신장의 육안적인 변화 및 조직학적인 변화를 관찰하고, 동시에 혈액화학적 방법으로 혈청의 AST, ALT, total bilirubin, albumin, BUN 및 creatinine의 변화를 관찰하였다.

육안적인 변화를 살펴보면, 모든 실험군에서 실험 전기간동안 폐사한 동물은 한 예도 관찰되지 않았으며, 탈수(dehydration) 등 육안적인 병증을 나타내는 동물 역시 관찰되지 않았다.

체중변화를 살펴보면, 대조군의 경우 150.6±7.28g으로 관찰되어 일반적인 정상 범위 126-150g¹⁷⁾ 내에 존재하였다. 1일 투여군에서는 141.3±2.79g으로 감소를 나타내었으나 유의성은 인정되지 않았고, 대조군과 다른 각 실험군에서는 정상적인 白鼠의 성장곡선¹⁸⁾과 유사한 증가를 나타내었다. 이러한 1일 투여군에서의 체중감소는 Okabe 등¹⁹⁾이 약물투여에 의한 스트레스시 체중감소가 관찰된다는 보고와 같은 것으로서 약물투여에 따른 경미한 체중감소가 관찰된 것으로 생각되며, 陰喘二陳湯 추출물에 의한 변화로는 생각되지 않는다.

肝臟의 육안적 조직학적 변화를 살펴보면, 모든 실험군에서 실험 전기간동안 육안적인 변화는 관찰되지 않았으나, 조직학적으로 단기투여군인 1, 3, 5 및 7일 투여군에서는 대조군과 유사한 정상적인 간장의 조직상을 나타내었으나, 장기투여군인 21일 투여군에서는 중심정맥을 중심으로 경미한 지방침윤 소견이 관찰되었고, 28 및 35일 투여군에서는 지방 침윤 정도가 더욱 심해지는 경향을 나타내었다. 간장의 지방 축적은 독성물질에 의해 유발되며, 일반적으로 强毒性 물질은 간소엽의 가장자리에서부터 축적되나 약독성 물질은 중심정맥을 중심으로 소엽중심성으로 축적되는데^{20,21)} 장기투여군인 21, 28 및 35일 투여군에서 소엽중심성 지방침윤이 관찰된 점은 陰喘二陳湯 추출물이 弱毒性의 물질로 작용한 결과로 생각된다.

腎臟의 육안적 조직학적 변화를 살펴보면, 단기투여군과 장기투여군인 21일 투여군에서는 대조군과

유사한 소견을 나타내었으나, 28일 투여군에서는 사구체내 간질조직의 증가에 의한 위축소견이 관찰되기 시작하였고, 35일 투여군에서는 사구체 세포의 핵 농축을 특징으로 하는 사구체의 위축증상이 관찰되었다. 일반적으로 사구체의 위축은 사구체신염의 말기에 유발되는 병증으로 사구체경화증이라고도 불리며, 사구체내의 세포 감소와 사구체 세포의 핵 농축을 특징으로 한다. 또한 사구체 경화증은 사구체신염의 말기에 유발될 뿐만 아니라 腎臟이 장기간에 걸쳐 독성 물질에 노출될 경우에도 유발된다²¹⁾. 장기투여군 특히 28일 및 35일 투여군에서 이러한 사구체경화증이 관찰된 점은 陰喘二陳湯 추출물의 장기간에 걸친 투여에 의해 유발된 것으로 생각된다.

현재까지 간세포의 변성 유무를 측정할 수 있는 것으로 알려진 가장 보편적인 혈액화학치는 AST, ALT 및 total bilirubin 수치로 간세포의 손상 또는 변성시 이들 AST, ALT 및 total bilirubin 수치가 증가되는 것으로 알려져 있다²²⁾.

혈청 AST와 ALT의 변화를 살펴보면, 혈청 중 AST 수치는 장기투여군인 21일 투여군부터 큰 폭으로 증가되어 일반적인 정상범위인 47-155IU/L^{23,24)}의 수치를 벗어나고 있으며 약물투여일에 비례하여 증가되었고, ALT 수치도 장기투여군인 21일 투여군에서부터 큰 폭의 증가가 관찰되며 일반적인 정상범위인 17-47IU/L^{23,24)}의 수치를 벗어나고 있으며 28일 및 35일 투여군에서 계속해서 증가되는 경향을 나타내었다. 이와 같이 장기투여군인 21일 투여군에서부터 AST 및 ALT의 수치가 둘 모두 큰 폭으로 상승된 것은 동일 투여시기, 간장의 조직학적 변성 특히 지방 침윤이 관찰된 점으로 미루어 보아 陰喘二陳湯 추출물이 肝毒性을 일으켜 그 수치가 증가된 것으로 생각된다.

혈청 bilirubin의 변화를 살펴보면, 혈청 total bilirubin 수치가 7일 투여군과 장기투여군인 21일 및 28일 투여군에서 경미한 증가가 인정되었으며, 35일 투여군에서 큰 폭의 증가가 관찰되며 일반적인 정상범위인 0.2-0.55mg/dl^{23,24)}을 벗어나고 있다. 단기투여군인 7일 투여군과 장기투여군인 21일 및 28일 투여군에

서는 대조군에 비해 그 수치가 증가되었으나, 여전히 정상적인 범위 내에 존재하는 것으로 미루어 보아 장기간의 연속적인 투여에 의해 간 독성이 유발되는 것으로 생각되며, 장기투여군인 35일 투여군에서 큰 폭으로 상승된 것은 이 시기의 肝組織에서 지방 침윤에 의한 肝損傷이 관찰된 점으로 보아 지방 침윤에 의한 담도의 압박으로 bilirubin의 처리 과정에 장애가 유발되어 상승된 것으로 생각되며, 혈액의 용혈 증가에 의해 상승된 것은 아닌 것으로 생각되나, 자세한 기전을 알기 위해서는 금후 더 많은 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

腎臟변성을 측정할 수 있는 것으로 알려진 가장 보편적인 혈액화학 검사는 albumin, creatinine 및 BUN이며, albumin은 영양과다시에 증가되는 반면에, 영양불량, 흡수장애 및 요로의 배설항진(신증, 신장염)시에는 감소하는 것으로 알려져 있다. 또한 신장의 배설기능 이상시 사구체여과율이 감소할 경우 BUN 과 혈중 creatinine 치는 현저히 증가되는 것으로 알려져 있다²²⁾.

혈청 albumin의 변화를 살펴보면, 혈청 albumin 수치가 단기 및 장기투여군인 1, 3, 5, 7, 21 및 28일 투여군에서는 대조군과 유사하게 관찰되었으나, 35일 투여군에서는 0.53±0.09g/dl로 관찰되어 일반적인 정상범위인 2.9-3.8g/dl²⁵⁾를 벗어나고 있으며 대조군에 비해 유의성있는 감소가 인정되었다. 이는 腎臟의 조직학적 소견상 장기투여군인 28일 및 35일 投與群에서 사구체경화증이 관찰된 점으로 보아 陰喘二陳湯 추출물의 장기간에 걸친 투여로 腎臟 독성을 유발한 것으로 생각된다.

혈청 BUN의 변화를 살펴보면, 정상적인 혈청 BUN 수치는 단기 및 장기투여군인 1, 3, 5, 7 및 21일 투여군에서는 대조군과 유사하게 관찰되었으나, 28일 투여군에서부터 대조군에 비해 유의성있는 증가가 인정되었으며 35일 투여군에서 일반적인 정상범위인 14.6-25.9mg/dl²⁶⁾를 벗어나고 있다. 이는 陰喘二陳湯 추출물이 腎臟 毒性을 유발하는 것으로 생각된다.

혈청 creatinine의 변화를 살펴보면, 혈청 creatinine 수치는 대조군에서도 일반적인 정상범위인 0.2-0.8mg

/dl^{23,24)}를 벗어나고 있으며, 단기투여군인 1, 3, 5 및 7 일 투여군에서는 대조군과 유사하게 관찰되었으나, 장기투여군인 21, 28 및 35일 투여군에서는 대조군에 비해 유의성있는 증가가 인정되어 陰喘二陳湯 추출물의 장기투여는 腎臟 독성을 유발하는 것으로 생각 된다.

이상의 결과를 볼 때 陰喘二陳湯 추출물의 단기투여는 肝臟과 腎臟에 별 다른 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었으나, 장기간에 걸친 투여는 肝臟과 腎臟에 독성을 유발하는 것으로 관찰되었다.

최²⁷⁾가 百部根 단일약물에 의한 肝臟과 腎臟의 혈액화학적 안전성 평가에서 밝힌 것보다 특히 장기투여군에서 심한 독성이 관찰되었다. 이는 복합처방된 경우에 의한 것인지, 아니면 타 독성약물에 의한 것인지는 각각의 약물에 대한 상세한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요약하면 陰喘二陳湯 추출물을 장기간 복용할 경우 肝臟과 腎臟에 독성을 유발할 것으로 생각되며, 이는 白鼠와 사람간의 감수성의 차이를 배제할 수 없고 투여량의 차이에 따른 변화도 있을 것이므로 앞으로 투여량의 변화에 따른 독성여부 및 투여 가능한 기간을 밝히기 위한 실험적 연구가 보다 심도 있게 수행되어야 할 것으로 생각된다.

결 론

陰喘二陳湯을 장기간에 걸쳐 복용할 경우 實質臟器에 미치는 독성여부와 안전성을 확인하고자 陰喘二陳湯 추출물을 대조군, 단기투여군(1,3,5,7일 투여군) 및 장기투여군(21,28,35일 투여군)으로 구분하고 肝臟과 腎臟의 육안적인 변화 및 조직학적 변화를 관찰하고 동시에 혈청 AST, ALT, total bilirubin, albumin, BUN 및 creatinine의 변화를 관찰하였던 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 肝臟의 단기투여군에 있어서 조직학적 변화는 대조군과 유사하게 정상적인 간조직상을 나타내었으며, 혈청검사에서도 AST와 ALT는 정상 소견을 보이며, total bilirubin에서만 7일 투여군

에서 대조군에 비해 유의성있는 증가가 관찰될 뿐 독성이 없는 것으로 생각된다.

2. 肝臟의 장기투여군에 있어서 조직학적 변화는 중심정맥을 중심으로 소엽중심성 지방침윤 소견이 관찰되었으며, 혈청검사에 있어서도 AST와 ALT는 21일 투여군에서부터 큰 폭의 증가경향이 관찰되며, 혈청 total bilirubin은 7, 21, 28 및 35일 투여군에서는 대조군에 비해 유의성있는 증가가 관찰되어 독성이 유발되는 것으로 생각 된다.
3. 腎臟의 단기투여군에 있어서 조직학적 변화는 대조군과 유사한 정상적인 소견을 나타내었으며, 혈청검사에 있어서도 albumin과 BUN 및 creatinine은 대조군과 유사하게 관찰되어 독성이 없는 것으로 생각된다.
4. 腎臟의 장기투여군에 있어서 조직학적 변화는 28일 투여군에서는 사구체내의 간질조직의 증가에 의한 위축소견이 관찰되기 시작하고, 혈청검사에 있어서도 albumin, BUN, creatinine 등의 유의성있는 변화가 인정되었으므로 독성이 유발되는 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 金良垣. 毒性學. 1. 서울:綠苑出版社. 1986:15,401-464.
2. 金五植, 鄭賢玉. 産業毒性學. 1. 서울:圖書出版 東和技術. 1995:21,101-151.
3. 홍익처방연구회편. 經驗方選集. 1. 서울:도서출판 두리. 1997:435.
4. 許浚. 東醫寶鑑. 3. 서울:南山堂. 1989:467-481.
5. 尹吉榮. 東醫臨床方劑學. 1. 서울:明寶出版社. 1989:98-99.
6. 김현수, 이윤호. 약침용 丹參추출액의 급성독성시험, 안점막자극시험 및 발열성시험에 관한 연구. 경희대 논문집. 1994;16:199-228.
7. 최문규, 이윤호. 수침용 鹿茸추출액의 안전성 평가에 대한 연구(항원성시험). 대한한의학회지. 1993; 14(1):103-113.

8. 김영철, 이장훈, 우홍정. 茵陳清肝湯의 안전성에 관한 연구. 경희대논문집. 1997;20(1):57-89.
9. 박미령. 消積白朮散의 안전성에 관한 실험적 연구. 대전대학교 대학원 학위논문. 1995.
10. 박승만. HA949의 안전성에 관한 연구. 경희대학교 대학원 학위논문. 1995.
11. 고문사편집부. 임상검사법개요. 서울:고문사. 1989: 678-692.
12. 辛民敎. 原色 臨床本草學. 4. 서울:永林社. 1994:175-177,219,221-224,229-230,232-233,241-242,249-251,254-255,277-278,312-313,380,384-385,519-520,522-523,556-557,564-565,599-600,645-646,650-651.
13. 康秉秀, 高雲彩, 金先熙, 盧昇鉉, 徐榮培, 宋昊垓 등. 本草學. 3. 서울:永林社. 1995:125-126,131-132,136-137,161-163,182-183,302-304,347-349,351-352,409-410,448-449,478-479,484-485,479-482,519-520,540-541,578-583,587-589,622-623.
14. 國立保健安全研究院. 例規 “醫藥品 等の 毒性試驗基準”. 第 94-3號. 1994.
15. Food Safety Council. Food and Cosmetic Toxicology. 1978;16:2.
16. WHO publication. Environmental Health Criteria No. 6, Principles and methods for evaluating the Toxicity of chemicals. Part I. Geneva. 1978.
17. Fox J. G., Cohen B. J. and Loew F. M. Laboratory animal medicine. Orlando: Academic Press. 1984.
18. 長瀬すみ, 田中壽子. 實驗動物の臨床生化學データ-病理組織像との關連-. 東京:ソフトサイエンス社. 1976.
19. Okabe S., Saziki R. and Takagi K. Effects of adrenergic blocking agents on gastric secretion and stress-induced gastric ulcer in rats. Jpn. J. Pharmacol. 1970;20:10-15.
20. 이증달. 그림으로 설명한 병리학. 1. 서울:고려의학. 1990:9,145.
21. Carlton W. W. and McGavin M. D. Thomson's special veterinary pathology. 2nd ed. St. Louis: Mosby. 1995:81-115,209-246.
22. 이귀녕, 이종순. 임상병리파일. 2. 서울:의학문화사. 1993:82-88,171-172,278-282,355-358.
23. Harkness J. E. and Wagner J. E. The biology and medicine of rabbits and rodents. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1995:75-142.
24. Bum K. F., Terrimons E. H. and Portey S. M. Serum chemistry and hematological values for axenic(germ-free) and environmentally associated inbred rats. Lab. Anim. Sci. 1971;21:415-419.
25. 田嶋嘉雄. Biological reference data book on experimental animals. Tokyo: Soft Science INC. 1989:152-201.
26. Wolford S. T., Schroer R. A., Gohs F. X., Gallo P. P., Brodeck M., Falk H. B. and Ruhren R., Reference range data base for serum chemistry and hematology values in laboratory animals, J. Toxicol. Environm. Health, 1986; 18:162-188.
27. 최해윤, 김종대. 백부근의 경구투여가 흰쥐의 간장 및 신장에 미치는 혈액화학적 연구. 대한한방내과학회지. 1999;20(2):338-345.