

항암단의 安全性에 關한 實驗的 研究

최병렬 · 김희철 · 송기철 · 유화승 · 조정효 · 이연월 · 손창규 · 조종관 · 이용구*

대전대학교 한의과대학동서암센터, 대전대학교 부속혜화병원내과*

Study on the Toxicity of Hangan-dan(HAD) in Mice

Byung-Lyul Choi, Hee-Cheol Kim, Ki-Cheol Song, Hwa-Seung Yoo,
Jung-Hyo Cho, Yeon-Weol Lee, Chang-Kyu Son, Chong-Kwan Cho, Yong-Gu Lee*

*Department of East-West Cancer, College of Oriental Medicine, Daejeon University,
Department of Internal Medicine, Hye-Hwa Hospital, Daejeon University**

This study was carried out to investigate the oral toxicity of HAD in mice. The results were summarized as follows:

1. HAD did not induced any toxicological effect in the body weight changes of mice.
2. HAD(2.5g/kg, 0.25g/kg) treated group were increased as compared with control group in the hematological values of mice.
3. ALT, AST, BUN, creatinine, CPK were not increased in HAD(2.5g/kg, 0.25g/kg) treated group as compared with control group in the serological values of mice.
4. Brain, Heart, Liver, Spleen, Kidney's weight were not increased in HAD(2.5g/kg, 0.25g/kg) treated group as compared with control group in the organ's weight of mice.
5. HAD(2.5g/kg, 0.25g/kg) treated group did not induced any toxicological effect in the gross findings in mice's any organs.
6. HAD(10g/kg, 5g/kg, 2.5g/kg, 1.25g/kg) treated group did not induced any toxicological effect in the histopathological findings in mice's any organs.
7. HAD(2.5g/kg, 0.25g/kg) treated group did not induced any toxicological effect in the histopathological findings in mice's any organs.

From above results, HAD has not toxicological effects to mice.

I. 서 론

인체내 모든 세포들은 세포의 분열과 조직의 구성에 있어 상호 협조적이고 유기적인 관계를 가진다. 또한 각각의 출생과 사망, 서식환경, 영역의 제한, 구성집단의 크기유지 등은 마치 인간사회에서와 같이 일정한 법칙과 통제하에 이루어지게 되며, 특별한 개체의 자연적인 선택에 의해 환경의 변화에 적응하게 되거나, 때론 돌연변이를 통한 질병을 초래하기도 한다. 이러한 돌연변이된 세포의 체세포와의 경쟁에서의 승리는 새로운 환경의 주체가 되거나 또는 전체 세포사회의 파괴와 함께 종국에는 숙주인 인간을 죽음에까지 이르게 하는 암의 주요 인자로 작용하게 된다¹⁻³⁾.

이와 같은 암의 치료에 있어 최근 전세계적으로 다양한 연구가 진행돼 오고 있음에도 불구하고 발생빈도는 오히려 증가하고 있고, 낮은 치료율과 높은 사망률로 인해 개인적으로나 범국가적으로도 큰 손실이 되고 있다¹⁻⁴⁾.

서양의학적인 암치료는 수술, 항암화학요법 및 방사선치료가 주종을 이루고 있는데 화학요법이나 방사선치료는 대부분 골수나 위장, 간장, 심장, 신장, 면역계등에 각종 부작용을 초래하며 특히 화학요법제는 지속적인 투여시 암세포의 약물내성을 일으키는 물론 각 암종에 따른 감수성차이, 재발 및 합병증 등의 문제점때문에 인체에 무해하면서도 암을 효과적으로 억제할 수 있는 새로운 약제개발이 시급한 현실이다⁵⁻¹⁰⁾.

최근 한방항암제의 개발과 더불어 안전성에 대한 검증 역시 활발히 연구되고 있는데¹¹⁻¹⁴⁾,朴¹¹⁾은 壁虎蟾酥丸의 항암효과 및 안전성에 대한 연구를,金¹²⁾은 HA511의 항암효과 및 안전

성에 관한 실험적 연구를,朴¹³⁾은 消積白朮散의 안전성에 관한 실험적 연구를,朴¹⁴⁾은 HA949의 안전성에 관한 실험적 연구를 통해서 이들 약물의 항암작용과 더불어 임상적 용량으로 사용시 급성 경구독성 및 부작용은 유발하지 않는다는 것을 보고하였다.

이에 저자는 대전대학교 부속 한방병원 암클리닉에서 암의 전이 및 재발 방지 목적으로 활용하고 있는 항암단에 대한 안전성을 검증하기 위하여 국립보건 안전연구원¹⁵⁾에서 제정한 의약품 등의 독성시험기준에 의거하여 mouse를 대상으로 체중변화, 혈액·혈청학적 변화, 장기중량의 변화, 부검 및 병리조직학적 변화를 관찰한 바 유의성이 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 실험

1. 동 물

동물은 생후 4~5주령 암컷 ICR mouse를 유한양행 중앙연구소에서 분양받아서 polycarbonate cage(240W×390L×175Hmm)에 넣어 1주일간의 실험실 환경(23±2℃, 50±10%)에 적응시키고, 그 기간 중 일반증상을 관찰하여 건강한 것을 사용하였다. 사료는 실험동물용 고형사료(삼양사료)를 자유급여하였으며, 급수는 상수도물을 자유음수시켰다.

2. 약 재

본 실험에 사용한 항암단은 대전대학교 처방

Table 1. Prescription of Hangam-dan(HAD: 抗癌丹)

한약명	생약명	용량(g)
牛 黄	Bovis Calculus	4
珍 珠 粉	Margarita	4
麝 香	Moschus	4
薏 苡 仁	Coicis Semen	60
三 七 粉	Pseudoginseng Radix	20
海 馬	Hippocampus	6
冬 蟲 夏 草	Cordiceps Sinensis	6
山 慈 菇	Santsigu Tuber	6
人 蔘	Ginseng Radix	6
Total amount		116

집16)에 수록되어 있는 것으로 하였고, 1첩의 내용과 분량은 다음과 같다. (Table 1.)

3. 검액투여

검액투여는 생리식염수를 투여한 대조군(Control)과 항암단 고용량투여군(2.5g/kg; Sample I), 항암단 저용량투여군(0.25g/kg; Sample II)으로 나누고, 각 군당 체중이 균등한 12마리씩을 배정하였다. 검액은 1일 1회 15일간 경구투여를 하였다.

그리고 1회투여에 의한 독성을 검사하기 위하여 일정공비(0.5)로 산정된 최고농도(10g/kg), 고농도(5g/kg), 중농도(2.5g/kg) 및 저농도(1.25g/kg)에 대하여 각 군당 5마리씩 배치하여 4군을 설정하였다. 투여경로는 검액을 1회 경구투여 하였으며 경구투여 후 15일간 관찰하였다.

4. 체중측정 및 부검

체중측정은 주1회 같은 시각에 실시하였으며 부검당일에도 측정하였다. 시험에 사용된 모든 동물에 대하여 부검을 실시하여 육안적으

로 장기를 검사하였다.

5. 혈액학적 검사

혈액학적 검사는 부검전일 모든 실험동물에 대하여 후안와정맥에서 heparin으로 항응고 처리된 capillary tube를 이용하여 채혈하고, 자동혈구측정기(Celltac α, NIHON KODEN, Japan)를 이용하여 백혈구, 적혈구, 적혈구용적, 혈색소량 및 혈소판수치를 측정하였다.

6. 혈청생화학적 검사

혈청생화학적 검사는 부검전일 12시간 절식시킨 동물을 에테르 마취하에 복대동맥에서 채혈해서 얻은 혈액을 실온에서 3시간 이상 방치하여 응고시킨 다음, 원심분리(3,000rpm×15min)하여 얻은 혈청에 대하여 alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), blood urea nitrogen(BUN), creatinine, creatine phosphokinase(CPK)를 혈청자동분석기(Express plus, CHIRON, England)를 이용하여 측정하였다.

7. 장기중량의 측정

모든 실험동물에 대하여 장기중량은 뇌, 심장, 간장, 비장 그리고 신장에 대하여 측정하였으며, 절대장기중량과 부검시 체중에 대한 상대장기중량을 측정하였다.

8. 병리조직학적 검사

장기를 적출하여 장기중량을 측정하고, 10% 중성포르말린 용액에 고정시켰다. 3~4일 이상의 충분한 고정을 거친 장기조직은 자동조직처

리기(Hypercenter XP, SHANDON, U.K.)를 거친 후 파라핀 포매기(Leica EG 116, Hong Kong)에 포매하여 로타리 마이크로톰(Leica 820)으로 4~5 μ m 절편을 만들어 Hematoxylin & Eosin 염색을 수행하여 광학현미경으로 관찰하였다.

9. 통계처리

실험결과는 Student's t-test를 사용하였다.

III. 성 적

1. 체중변화

폐사 및 빈사 동물은 시험 전기간을 통하여 관찰되지 않았다. 체중증가에 있어서 생리식염수를 투여한 대조군의 체중은 정상적인 성장에 의

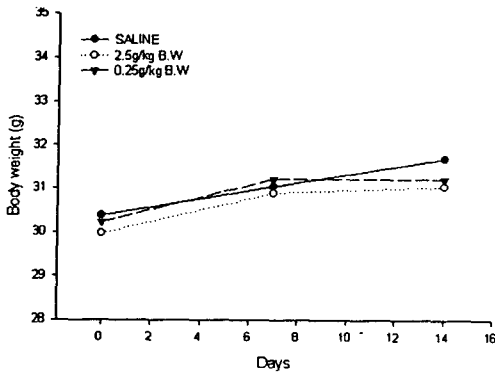


Fig. 1. Changes of body weight in ICR mouse after HAD treatment.

- Control : Normal saline treated group.
- ...○... Sample I: Administration of HAD(2.5g/kg) was oral feeding for 15days.
- ▼- Sample II: Administration of HAD(0.25g/kg) was oral feeding for 15days.

해 시간이 경과할수록 증가하였다. 고용량투여군과 저용량투여군은 대조군에 비하여 체중증가가 낮게 나타났으나 유의성은 없었다(Fig. 1).

2. 혈액학적 검사소견

혈액학적 검사소견에서 항암단 고용량투여군의 백혈구, 적혈구, 혈색소, 적혈구용적은 모두 대조군에 비하여 유의성(P<0.01) 있는 증가가 인정되었으나, 저용량투여군에 있어서는 유의성이 없었다(Fig. 2~6).

3. 혈청생화학적 검사소견

혈청생화학적 검사소견에 있어서 고용량투여군, 저용량투여군 모두에서 대조군에 비하여 ALT, AST, BUN, creatinine, CPK 모두 유의성이 없었다(Table 2).

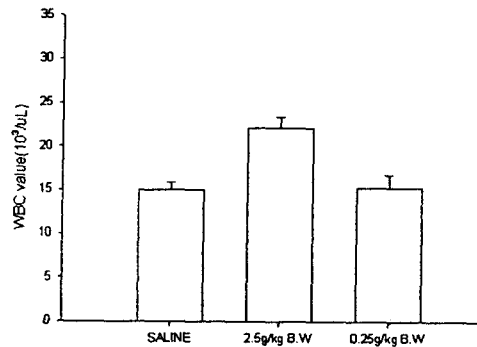


Fig. 2. White blood cell value in ICR mouse after HAD treatment.

- Control : Normal saline treated group.
 - Sample I: Administration of HAD(2.5g/kg) was oral feeding for 15days.
 - Sample II: Administration of HAD(0.25g/kg) was oral feeding for 15days.
- The value represents the mean \pm S.D.(n=14)
Significant differences as compared with control : ## P<0.01.

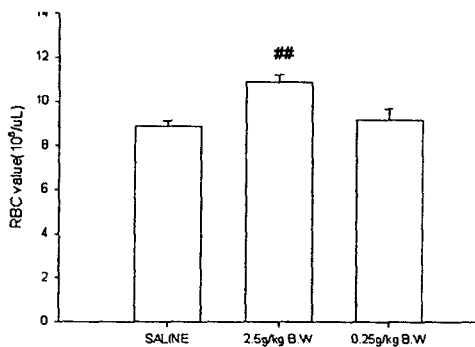


Fig. 3. Red blood cell value in ICR mouse after HAD treatment.

Control : Normal saline treated group.
 Sample I: Administration of HAD(2.5g/kg) was oral feeding for 15days.
 Sample II: Administration of HAD(0.25g/kg) was oral feeding for 15days.

The value represents the mean \pm S.D.(n=14)
 Significant differences as compared with control : ##
 P<0.01.

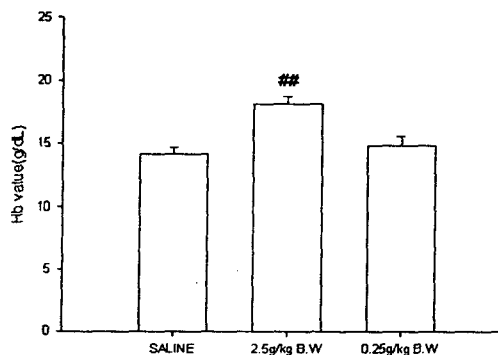


Fig. 4. Hemoglobin value in ICR mouse after HAD treatment.

Control : Normal saline treated group.
 Sample I: Administration of HAD(2.5g/kg) was oral feeding for 15days.
 Sample II: Administration of HAD(0.25g/kg) was oral feeding for 15days.

The value represents the mean \pm S.D.(n=14)
 Significant differences as compared with control : ##
 P<0.01.

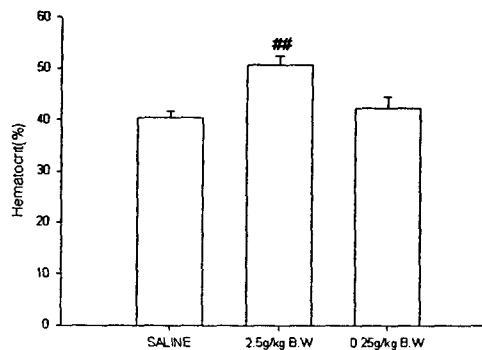


Fig. 5. Hematocrit value in ICR mouse after HAD treatment.

Control : Normal saline treated group.
 Sample I: Administration of HAD(2.5g/kg) was oral feeding for 15days.
 Sample II: Administration of HAD(0.25g/kg) was oral feeding for 15days.

The value represents the mean \pm S.D.(n=14)
 Significant differences as compared with control : ##
 P<0.01.

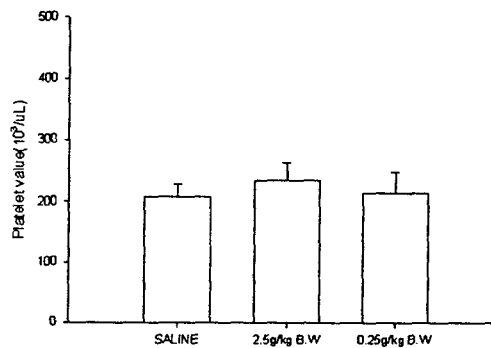


Fig. 6. Platelet value in ICR mouse after HAD treatment.

Control : Normal saline treated group.
 Sample I: Administration of HAD(2.5g/kg) was oral feeding for 15days.
 Sample II: Administration of HAD(0.25g/kg) was oral feeding for 15days.

The value represents the mean \pm S.D.(n=14)

Table 2. Serum biochemistry values in ICR mouse after HAD treatment

	ALT	AST	BUN	creatinine	CPK
Control	19.18±3.80	53.18±11.38	16.72±3.18	0.27±0.05	84.17±33.75
Sample I	20.30±7.02	54.27±14.18	15.12±2.75	0.26±0.07	78.0±32.09
Sample II	21.23±5.65	54.21±10.84	13.65±2.32	0.23±0.05	71.17±47.15

Control : Normal saline treated group.

Sample I : Administration of HAD(2.5g/kg) was oral feeding for 15days.

Sample II : Administration of HAD(0.25g/kg) was oral feeding for 15days.

The values represents the mean ± S.D.(n=14)

4. 장기중량

절대·상대장기중량 검사에 있어서 고용량 투여군, 저용량투여군은 대조군에 비하여 brain, heart, liver, spleen, kidney 모두 유의성이 없었다(Table 3, 4).

5. 부검소견

육안적으로 투여부위인 소화기 계통에 있어서 미란, 궤양, 출혈 및 점막의 이상소견이 어느 군에서도 관찰되지 않았으며, 또한 그 이외의 장기에 있어서도 항암단 투여에 기인한 특이 병변을 관찰할 수 없었다.

Table 3. Absolute organs weight in ICR mouse after HAD treatment

dose	organs	Brain	Heart	Liver	Spleen	Kidney(L)	Kidney(R)
Control		0.497±0.025	0.164±0.018	1.489±0.498	0.171±0.088	0.195±0.011	0.197±0.013
Sample I		0.484±0.039	0.156±0.014	1.438±0.203	0.196±0.100	0.184±0.017	0.188±0.021
Sample II		0.477±0.035	0.156±0.010	1.504±0.169	0.147±0.032	0.205±0.017	0.203±0.016

Control: Normal saline treated group.

Sample I: Administration of HAD(2.5g/kg) was oral feeding for 15days.

Sample II: Administration of HAD(0.25g/kg) was oral feeding for 15days.

The values represents the mean ± S.D.(n=14)

Table 4. Relative organs weight in ICR mouse after HAD treatment

dose	organs	Brain	Heart	Liver	Spleen	Kidney(L)	Kidney(R)
Control		1.572±0.126	0.520±0.071	4.733±1.589	0.538±0.267	0.619±0.065	0.624±0.064
Sample I		1.593±0.098	0.515±0.072	4.729±0.537	0.640±0.287	0.607±0.082	0.621±0.089
Sample II		1.535±0.158	0.501±0.037	4.830±0.593	0.472±0.097	0.659±0.055	0.651±0.058

Control : Normal saline treated group.

Sample I : Administration of HAD(2.5g/kg) was oral feeding for 15days.

Sample II : Administration of HAD(0.25g/kg) was oral feeding for 15days.

The values represents the mean ± S.D.(n=14)

6. 병리조직학적 검사소견

1일 1회 15일간 생리식염수를 투여한 대조군, 항암단 고용량투여군, 항암단 저용량투여군에 있어서 뇌, 심장, 폐장, 간장, 비장, 신장, 소화기, 생식기의 병리조직학적인 검사에 있어서 어떠한 특이할 만한 병변도 관찰되지 않았다.

1회투여 독성시험에 있어서 최고농도(10g/kg), 고농도(5g/kg), 중농도(2.5g/kg) 그리고 저농도(1.25g/kg)의 어느 군에 있어서도 뇌, 심장, 폐장, 간장, 비장, 신장, 소화기, 생식기의 이상소견이 관찰되지 않았다.(Photo 1~18.)

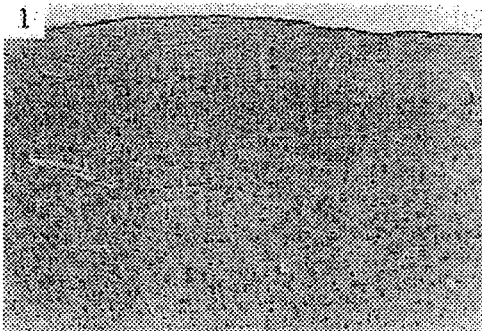


Photo 1. Brain of female ICR mouse treated orally with HAD(2.5g/kg) for 15 days. Hematoxylin & Eosin. $\times 200$.

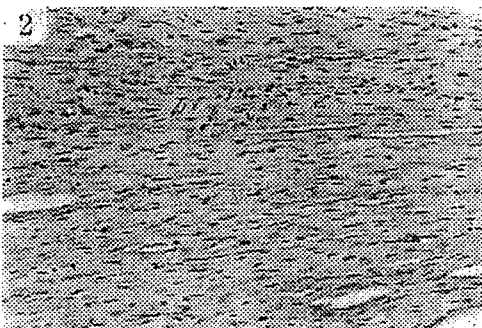


Photo 2. Heart of female ICR mouse treated orally with HAD(2.5g/kg) for 15 days. Hematoxylin & Eosin. $\times 200$.

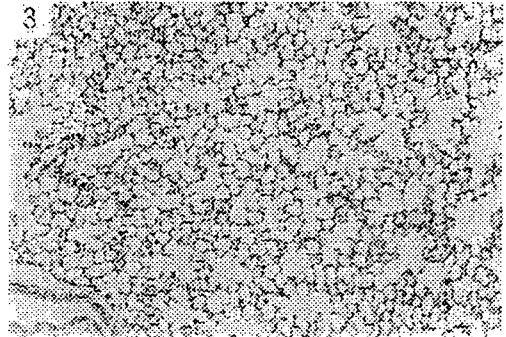


Photo 3. Lung of female ICR mouse treated orally with HAD(2.5g/kg) for 15 days. Hematoxylin & Eosin. $\times 200$.

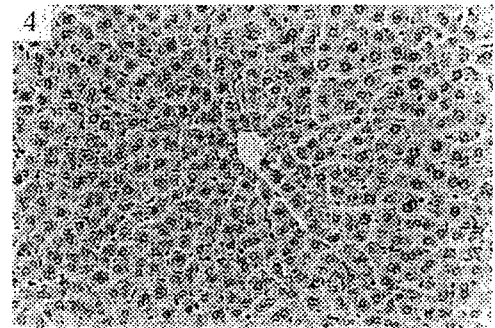


Photo 4. Liver of female ICR mouse treated orally with HAD(2.5g/kg) for 15 days. Hematoxylin & Eosin. $\times 200$.

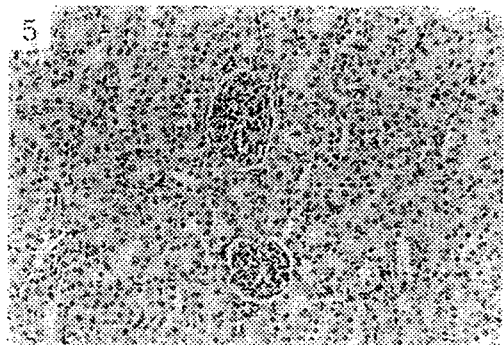


Photo 5. Kidney of female ICR mouse treated orally with HAD(2.5g/kg) for 15 days. Hematoxylin & Eosin. $\times 200$.

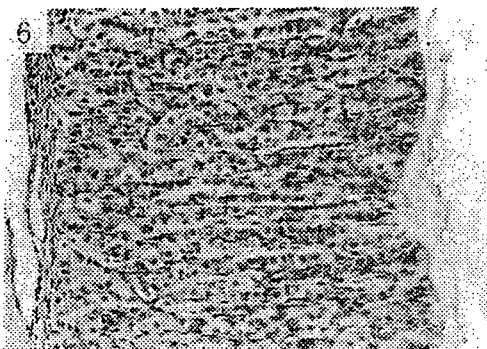


Photo 6. Stomach(pyloric part) of female ICR mouse treated orally with HAD(2.5g/kg) for 15 days. Hematoxylin & Eosin. $\times 200$.

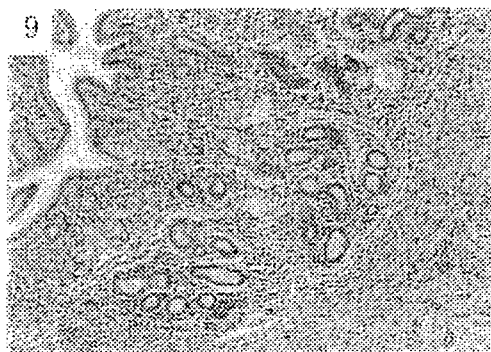


Photo 9. Uterus of female ICR mouse treated orally with HAD(2.5g/kg) for 15 days. Hematoxylin & Eosin. $\times 200$.

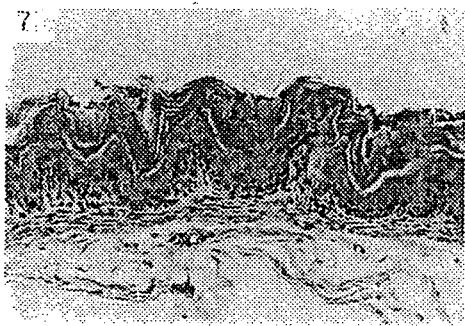


Photo 7. Stomach(cardiac part) of female ICR mouse treated orally with HAD(2.5g/kg) for 15 days. Hematoxylin & Eosin. $\times 200$.

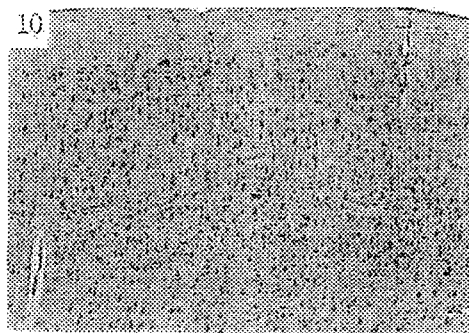


Photo 10. Brain of female ICR mouse treated orally with HAD(10g/kg) once before 15 days. Hematoxylin & Eosin. $\times 200$.

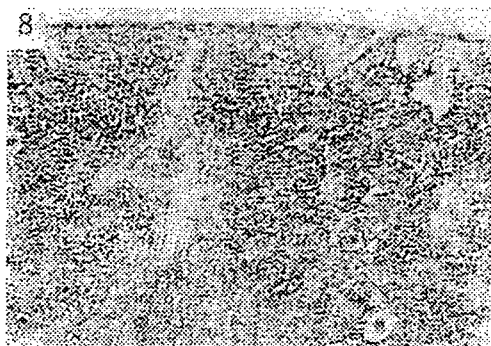


Photo 8. Spleen of female ICR mouse treated orally with HAD(2.5g/kg) for 15 days. Hematoxylin & Eosin. $\times 200$.

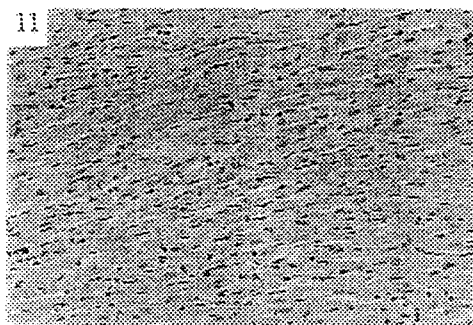


Photo 11. Heart of female ICR mouse treated orally with HAD(10g/kg) once before 15 days. Hematoxylin & Eosin. $\times 200$.

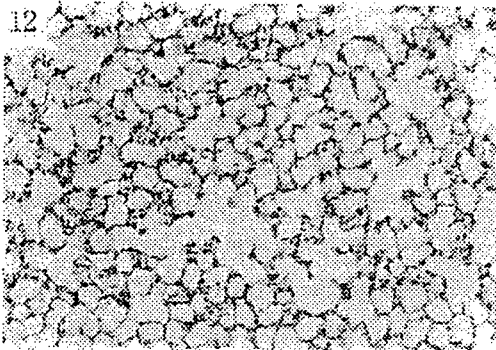


Photo 12. Lung of female ICR mouse treated orally with HAD(10g/kg) once before 15 days. Hematoxylin & Eosin. $\times 200$.

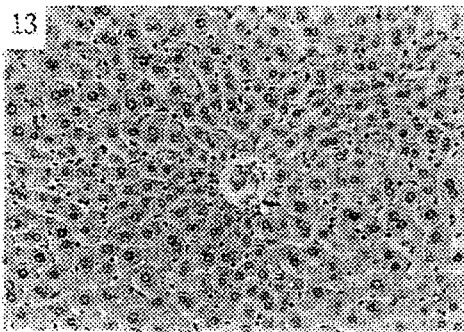


Photo 13. Liver of female ICR mouse treated orally with HAD(10g/kg) once before 15 days. Hematoxylin & Eosin. $\times 200$.

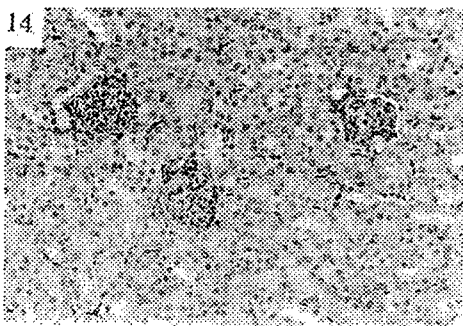


Photo 14. Kidney of female ICR mouse treated orally with HAD(10g/kg) once before 15 days. Hematoxylin & Eosin. $\times 200$.

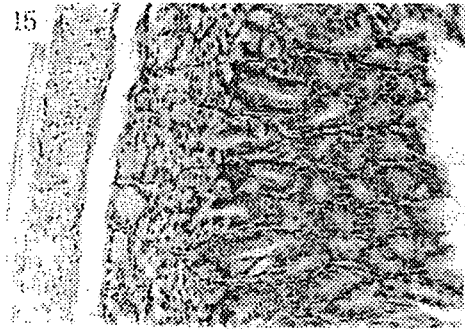


Photo 15. Stomach(pyloric part) of female ICR mouse treated orally with HAD(10g/kg) once before 15 days. Hematoxylin & Eosin. $\times 200$.



Photo 16. Stomach(cardiac part) of female ICR mouse treated orally with HAD(10g/kg) once before 15 days. Hematoxylin & Eosin. $\times 200$.



Photo 17. Spleen of female ICR mouse treated orally with HAD(10g/kg) once before 15 days. Hematoxylin & Eosin. $\times 200$.

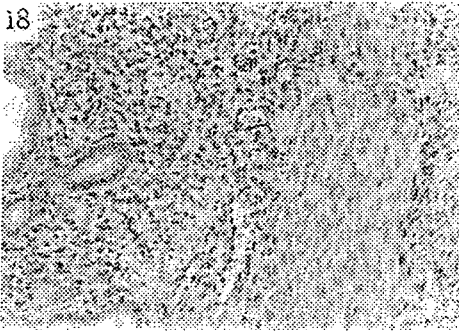


Photo 18. Uterus of female ICR mouse treated orally with HAD(10g/kg) once before 15 days. Hematoxylin & Eosin. ×200.

IV. 고 찰

종양이란 조직의 자율적인 과잉성 성장이며 이것은 개체에 대하여 의의가 없거나 이롭지 않을 뿐더러 정상조직에 대하여 파괴적인 것을 말하며, 빠른 성장, 침윤성 성장, 체내 각 부위에의 확산 및 전이를 그 특징으로 한다¹⁻³⁾.

최근 성인암 중 암의 발생에 있어서 가장 높은 빈도를 보인 것은 위암이며 다음으로 자궁경부암, 간암, 폐암, 두부및 경부암의 순위를 나타내고 있으며, 이 중 남자는 위암, 간암, 폐암 순이며, 여자는 자궁경부암, 위암, 유방암순으로 발생한다. 그러나, 위, 자궁경부의 암은 감소 추세에 있으며 폐, 대장의 암은 급속히 증가되고 있는 실정이다^{1,4)}.

암의 치료에 있어서 특히 화학요법은 골수조혈기능이나 위장, 간장, 심장, 신장, 면역계등에 심각한 부작용 및 독성을 발생시킬 수 있으며, 화학요법제의 투여로 인한 암세포의 내성과 감수성차이, 재발 및 합병증으로 인해 각각의 약물들은 반드시 사용전 안전성 검사를 시행한 후 사용되어지고 있다⁵⁻¹⁰⁾.

최근 한방항암제의 개발과 더불어 안전성에

대한 검증 역시 연구되고 있는데¹¹⁻¹⁴⁾, 朴¹¹⁾이 壁虎蟾酥丸의 항암효과 및 안전성에 대한 연구를, 金¹²⁾은 HA511의 항암효과 및 안전성에 관한 실험적 연구를, 朴¹³⁾은 소적백출산의 안전성에 관한 실험적 연구를, 朴¹⁴⁾은 HA949의 안전성에 관한 실험적 연구를 통해서 임상적 용량으로 사용시 급성 경구독성 및 부작용은 유발하지 아니하는 것으로 보고하였다.

항암단은 청열해독, 활혈화어, 연견산결, 소종지통의 효능이 있는 약물로 구성되어 있는데 처방 중의 의이인¹⁷⁻²⁰⁾은 청열·이습·건비, 삼칠근^{18,20,22,23)}은 화어·지혈·소종, 우황^{17,18,19,21)}은 청열·해독, 진주분^{20,25)}은 화담·연견·해독, 사향^{17,19,20-22)}은 활혈·산결·소종·지통, 해마^{20,24,25)}는 산결·소종, 동충하초^{17,18,20,23)}는 지혈·화담·보폐, 산자고¹⁷⁻²⁰⁾는 소종·산결·청열·해독, 인삼^{17,18,20,21)}은 대보원기하여 암의 전이 및 재발방지에 사용한다. 그러나, 항암단의 독성에 대해서는 아직 연구가 되지 않았고 임상에 활용하기 위해 안전성에 대한 검증이 요구되었다.

이에 저자는 항암단의 안전성을 검증하기 위하여 국립보건 안전연구원¹⁵⁾에서 제정한 의약품 등의 독성시험기준에 의거하여 mouse를 대상으로 체중변화, 혈액·혈청화학적 변화, 장기중량의 변화, 부검 및 병리조직학적 변화를 관찰한 바 유의성이 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

체중변화에 있어서 고용량투여군과 저용량투여군은 대조군에 비하여 체중증가가 낮게 나타났다으나 유의성은 없었다(Fig. 1).

혈액학적 검사소견에서 항암단 고용량투여군의 백혈구, 적혈구, 혈색소, 적혈구용적은 모두 대조군에 비하여 유의성(P<0.01) 있는 증가가 인정되었으나, 저용량투여군에 있어서는 유의성이 없었다(Fig. 2~6).

혈청생화학적 검사소견에 있어서 고용량투여군은 ALT 20.30±7.02 U/L, AST 54.27±14.18 U/L, BUN 15.12±2.75mg/dl, creatinine 0.26±0.07mg/dl, CPK 78.0±32.09 U/L, 저용량투여군은 ALT 21.23±5.65 U/L, AST 54.21±10.84 U/L, BUN 13.65±2.32mg/dl, creatinine 0.23±0.05 mg/dl, CPK 71.17±47.15 U/L로 대조군의 ALT 19.18±3.80 U/L, AST 54.21±10.84 U/L, BUN 13.65±2.32mg/dl, creatinine 0.23±0.05mg/dl, CPK 71.17±47.15 U/L에 비해 모두 유의성이 없었다(Table 2).

절대장기중량 검사에 있어서 고용량투여군의 각 장기별 중량은 brain은 0.484±0.039g, heart는 0.156±0.014g, liver는 1.438±0.203g, spleen 은 0.196±0.100g, left kidney는 0.184±0.017g, right kidney는 0.188±0.021g, 저용량투여군의 각 장기별 중량은 brain은 0.477±0.035g, heart는 0.156±0.010g, liver는 1.504±0.169g, spleen은 0.147±0.032g, left kidney는 0.205±0.017g, right kidney는 0.203±0.016g으로 대조군의 brain 0.497±0.025g, heart 0.164±0.018g, liver 1.489±0.498g, spleen 0.171±0.088g, left kidney 0.195±0.011g, right kidney 0.197±0.013g과 비교시 뇌, 심장, 간장, 비장, 신장 모두 유의성이 없었다(Table 3, 4).

상대장기중량 검사에 있어서 고용량투여군의 각 장기별 비율은 brain 1.593±0.098%, heart 0.515±0.072%, liver 4.733±1.589%, spleen 0.538±0.267%, left kidney 0.619±0.065%, right kidney 0.624±0.064%, 저용량투여군의 각 장기별 비율은 brain 1.535±0.158%, heart 0.501±0.037%, liver 4.830±0.593%, spleen 0.472±0.097% left kidney 0.659±0.055, right kidney 0.651±0.058%으로 대조군의 brain 1.572±0.126%, heart 0.520±0.071%, liver 4.733±1.589%, spleen 0.538±0.267%, left

kidney 0.619±0.065%, right kidney 0.624±0.064%와 비교시 뇌, 심장, 간장, 비장, 신장 모두 유의성이 없었다(Table 3, 4).

부검소견에 있어서 육안적으로 투여부위인 소화기 계통에 있어서 미란, 궤양, 출혈 및 점막의 이상소견이 어느 군에서도 관찰되지 않았으며, 또한 그 이외의 장기에 있어서도 항암단투여에 기인한 특이 병변을 관찰할 수 없었다.

1일 1회 15일간 생리식염수를 투여한 대조군과 임상용량의 100배인 항암단 고용량투여군, 10배인 항암단 저용량투여군에 있어서 뇌, 심장, 폐장, 간장, 비장, 신장, 소화기, 생식기의 병리조직학적인 검사에 있어서 어떠한 특이할 만한 병변도 관찰되지 않았다(Photo 1~9).

1회투여 독성시험에 있어서 임상용량의 400배, 200배, 100배, 50배인 최고농도(10g/kg), 고농도(5g/kg), 중농도(2.5g/kg), 저농도(1.25g/kg)의 어느 군에 있어서도 뇌, 심장, 폐장, 간장, 비장, 신장, 소화기, 생식기에 병리조직학적 이상소견이 관찰되지 않았다(Photo 10~18).

이상의 실험결과를 총괄해 보면 항암단은 체중변화, 혈액·혈청학적 검사소견, 장기중량의 변화, 부검소견 및 병리조직학적 검사소견에서 대조군과 비교하여 이상소견이 관찰되지 않아서 임상적으로 안전하게 사용할 수 있을 것으로 사려된다.

V. 결 론

항암단의 안전성을 검증하기 위하여 mouse를 대상으로 체중변화, 혈액·혈청학적 변화, 장기중량의 변화, 부검 및 병리조직학적 변화를 관찰한 바 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 체중변화에 있어서 항암단 투여군은 대조군

- 에 비하여 유의한 차이가 없었다.
2. 혈액학적 검사소견에서 항암단 고용량투여군은 대조군에 비하여 유의성있는 증가가 있었고, 저용량투여군은 유의한 차이가 없었다.
 3. 혈청생화학적 검사소견에서 항암단 투여군은 대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다.
 4. 장기중량 측정에서 항암단 투여군은 대조군에 비하여 뇌, 심, 간, 비, 신 모두 유의한 차이가 없었다.
 5. 부검소견에서 항암단 투여군은 특이한 병변을 나타내지 않았다.
 6. 항암단 연속 투여시 뇌, 심, 폐, 간, 비, 신, 소화기, 생식기에 병리조직학적인 소견에 있어서 이상이 관찰되지 않았다.
 7. 항암단 1회투여후 병리조직학적 소견은 뇌, 심, 폐, 간, 비, 신, 소화기, 생식기에 이상이 관찰되지 않았다.
- 이상의 결과로 항암단은 임상 용량으로 투여시 경구독성 및 부작용을 유발하지 않는 안전한 약으로 사려된다.

참고 문헌

1. 서울대학교 의과대학. 종양학. p.1, 194-196. 서울, 서울대학교출판부, 1995
2. Alberts B Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Molecular biology of the cell. p.1255-1291. New York Garland Publishing 3, 1994
3. 해리슨 번역 편찬위원회. HARRISON'S 내과학. p.1963. 서울, 정담, 1997
4. 한운복 외. 암환자. p.12. 서울, 壽文社, 1990
5. 金鍾石. 약물 상호작용(현대약과 한약). p.245. 서울, 裕盛出版社, 1996
6. 毛德西 외. 中西醫腫瘤診療大全. p.158-160. 北京, 中國中醫藥出版社, 1996
7. 孫燕 외. 臨床腫瘤內科手冊. p.24-29. 北京, 人民衛生出版社, 1996
8. 郁仁存. 中醫腫瘤學(上). p.65-74, 168-171. 北京, 科學出版社, 1997
9. 李家庚 외. 中醫腫瘤防治大全. p.103. 北京, 科學技術文獻出版社, 1996
10. 白南善. 癌의 藥物治療. 臨床醫學 6(1):74-82, 1986.
11. 朴鍾鶴. 壁虎蟾酥丸의 抗癌效果 및 安全性에 關한 實驗的 研究. 大田大學校 碩士學位論文, 1996
12. 金東植. HA511의 抗癌效果 및 安全性에 關한 實驗的 研究. 大田大學校 碩士學位論文, 1996
13. 朴美鈴. 消積白朮散의 安全性에 關한 實驗的 研究. 大田大學校 碩士學位論文, 1995
14. 朴承萬. HA949의 安全性에 關한 實驗的 研究. 大田大學校 碩士學位論文, 1995
15. 國立保健安全研究院. 例規 "醫藥品등의 毒性試驗基準", 第10號(1988.10.29), 第94-3號(1994.4.14)
16. 大田大學校韓方病院. 韓方病院處方集. p.392. 大田, 韓國出版社, 1997.
17. 常敏毅. 抗癌本草. p.7-8, 34-36, 92-94, 118-119, 328-330, 345-346. 長沙, 湖南科學技術出版社, 1987
18. 郁仁存. 中醫腫瘤學(下). p.115, 143, 144, 168, 185-186, 198, 199, 200, 201, 213, 214. 北京, 科學出版社, 1991
19. 洪性範. 臨床抗癌中草藥. p.24, 189. 서울, 成輔社, 1990
20. 中華人民衛生共和國藥典委員會. 中華人民共和國藥典. p.4-5, 8-9, 23, 56-57, 82, 198-199, 257, 334, 342-343. 廣州, 廣東科技出版

- 社, 1995
21. 常敏毅. 抗癌中藥, p.21-23, 126-128, 567-569. 長沙, 湖南科學技術出版社, 1997
22. 李軍德. 抗癌中草藥彩色圖譜. p.8, 254. 北京, 中國中醫藥出版社, 1996
23. 常敏毅. 抗癌藥膳. p.8-9, 22-24. 長沙, 湖南科學技術出版社, 1996
24. 申佶求. 申氏本草學. p.66. 서울, 수문사 1988.
25. 康秉秀 외. 本草學. p.514, 515, 576. 서울 영림사, 1995