

補中益氣合大七氣湯 추출물의 ICR 마우스에서 경구 단회투여독성 평가

배영철, 최빈혜, 김동우, 허진일, 변준석, 김대준
대구한의대학교 한의과대학 내과학교실

Single Dose Toxicity Test of *Bojungikkeehapdaechilkatang* water extract in Male and Female ICR Mice

Young-Chul Bae, Bin-Hye Choi, Dong Woo Kim, Jin Il Hur, Joon-Seok Byun, Dae-Jun Kim

Department of Internal Medicine, College of Oriental Medicine,
Daegu Haany University, Daegu, Korea.

An herbal water extract of *Bojungikkeehapdaechilkatang*(BDT) was prepared to test it for single-dose and repeated-dose toxicity, genotoxicity and reproductive toxicity, and to obtain a 50% lethal dose(LD₅₀), approximated lethal dose(ALD), and approximated target organs for BDT. The extract was tested on female and male ICR mice according to KFDA Guideline 1999-61 at dosage level of 2000, 1000, 500, 250 and 125mg/kg/10ml. In this study, clinical signs, mortalities and gross findings of principal organs were observed for 14 days of single dosing, and afterwards in some cases.

The ALD and LD₅₀ of BDT extract obtained in this study was >2000mg/kg for both male and female ICR mice. Also, any possible digestive toxicity of BDT extract was found to be above 1000mg/kg in both male and female ICR mice.

The results of this study strongly suggest that BDT extract has no toxic effect at dosage level below 500mg/kg.

Key Words: LD₅₀, ALD, *Bojungikkeehapdaechilkatang*, dose toxicity

1. 緒 論

천연물을 기원으로 하는 한약은 기존에 한방에서 질병의 치료제나 보약의 처방으로 널리 사용되어져 왔으나, 최근에 들어서는 각종 식품 감미료, 향료, 건강 보조식품이나 기능성 식품, 기능성 화장품, 천연 살충제 등의 원료로 다양하게 개발되고 있다¹. 그러나 이에 대한 안전성은 오래 전부터 한방에서 사용되어져 왔다는 사실만으로 충분히 검토되지 않고

있다. 따라서 한약의 대중화는 물론 천연물로부터 새로운 생리활성 물질 탐색 차원에서 한약제제에 대한 안전성과 품질관리에 대한 검토는 시급한 실정이다²⁻⁴.

국내에서는 한약의 독성학적 연구는 약효연구의 일환으로 진행되어 왔으며⁴, 급성 독성과 같은 일반 독성 실험 역시 매우 드문 실정이다⁵. 외국의 천연물 추출물 자체에 대한 독성연구 보고는 甯黃(*Ephedra Herba*), 半夏(*Pinellia ternata*), 韓防己(*Stephania cepharantha*), 人蔘(*Ginseng Radix*), 玉竹(*Rhizoma Polygonati Odorati*) 등⁶⁻¹¹이 수행되어져 왔으며, 한약제 처방자체의 독성검사로써는 중국 한약 복합처방인 NPI-028¹², 八味地黄丸¹³, 補中治濕湯¹⁴ 등의 독성

· 접수 : 2005. 4. 16. · 채택 : 2005. 5. 8.
· 교신저자 : 변준석, 대구광역시 수성구 상동 165
대구한의대부속 대구한방병원 비계내과
(Tel. 053-770-2113 Fax. 053-770-2169
E-mail : jsbyun@dhu.ac.kr)

시험을 보고하였다. 우리나라에서도 한약처방 자체에 대한 독성 평가가 한약복용의 안전성 검증 및 한약을 소재로 한 기능성 식품의 개발을 위해 반드시 진행되어야 할 것으로 생각된다.

補中益氣合大七氣湯은 『東醫寶鑑·積聚門¹⁵』에 수록되어 五積·六聚·癥瘕·積塊의 通治方으로 사용된 처방으로 補中益氣湯은脾胃의 손상으로 발생한 제반 증상을 치료하는 대표적인 補益劑이며¹⁶, 大七氣湯은 辛溫消導의 방법으로 五積六聚를 치료하는 처방으로서¹⁷, 각각의 처방에 대해서는 다양한 연구 보고가 있었다¹⁸⁻²⁴. 補中益氣合大七氣湯에 대한 연구로는 중앙감소 및 면역증강과 항암제와의 병용으로 항암효과가 상승한다는 보고가 있었다²⁵⁻⁶.

현대인은 불규칙적인 식사와 과중한 스트레스, 운동부족의 상태에서 생활을 하는 경우가 많으므로 허약한 체력을 보충해 주면서 몸안의 積聚를 해소시켜주는 補中益氣合大七氣湯이 임상적으로 많이 활용되었지만 아직 본 처방에 대한 독성연구가 보고된 바가 없었다.

이에 저자는 補中益氣合大七氣湯의 반수 치사량과 개략적 치사량 및 개략적인 표적 장기를 산출하여 장기투여 독성 시험과 생식·발생독성 시험을 위시한 특수 독성시험에 대한 기초자료를 제공하기 위하여, 일반적인 독성시험 중 현재 의약품 등의 독성시험기준(한국의약품안전청고시 제 1999-61호²⁷)에 의거하여 명시되어 있는 단회투여독성 시험 중 마우스에서의 단회투여독성 시험을 수행하여 유의한 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 材料 및 方法

본 실험은 식품의약품안전청(KFDA) 고시 제 99-61호(1999. 12. 22) “의약품의 독성시험 기준²⁷”에 준하여 실험을 실시하였으며, 모든 실험동물은 미국의 NIH에서 권고하는 “Guide for the Care and Use of Laboratory Animals²⁸”에 준하여 취급하였다.

1. 동물

성숙한 암수 ICR 마우스(6wks old upon receipt, Charles River, Japan)를 사료(삼양사, 서울)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에 1주일간 적응시킨 후, 총 12개 군으로 구분하고, 각 그룹 당 5 마리씩 사용하여 총 60마리를 사용하였다. 실험동물은 온도(20~25℃)와 습도(30~35%)가 조절된 사육실에서 사육하였으며, 환기횟수는 11~12회/hr, 조명은 12hr/day를 유지하였다. 사료는 고형사료를 자유롭게 공급하였으며, 물은 수도수를 자유롭게 공급하였다.

2. 시료

1) 조성 및 추출

본 실험에 사용된 약재는 대구한의대학교 부속대구한방병원 약제과에서 엄선하여 구입사용하였으며, 본 실험에 사용된 補中益氣合大七氣湯 1貼 분량의 조성은 Table 1과 같다. 약제 10貼 분량(376.10g)을 취하여 정제수 4000ml로 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator(N-N type; LAB Camp, Dajeon, Korea)로 감압·농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 programmable freeze dryer (PVTFD10A; ilShin Lab., Seoul, Korea)를 사용하여 동결 건조시켜 총 49.98g(수율 13.29%)의 물 추출물을 얻어 실험에 사용하였다.

2) 실험동물군 분류 및 실험물질의 투여

실험물질은 식품의약품안전청고시 제 99-61호(1999. 12. 22) “의약품의 독성시험 기준²⁶”에 준하여 최대 투여 용량인 2000mg/kg을 최고 용량으로 설정하였으며, 이후 공비 2로 1000, 500, 250 및 125mg/kg을 설정하였다. 실험동물은 수컷 매체 대조군(이하 G0M 군), 각각 2000, 1000, 500, 250 및 125mg/kg의 補中益氣合大七氣湯 추출물을 단회 경구투여한 수컷 군(이하 각각 G1M, G2M, G3M, G4M 및 G5M군), 암컷 매체 대조군(이하 G0F군), 각각 2000, 1000, 500, 250 및 125mg/kg의 補中益氣合大七氣湯 추출물을 단회 경구투여한 암컷 군(이하 각각 G1F, G2F, G3F, G4F 및 G5F군)의 총 12개 군으로 구분하였다.

Table 1. Composition of *Bojungikkeehapdaechilkitang*(BDT)

構成藥材	生藥名	用量(g)
黃芪	<i>Astragali Radix</i>	5.62
人蔘	<i>Ginseng Radix</i>	3.75
白朮	<i>Atractylodis Macrocephalae Rhizoma</i>	3.75
甘草	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	3.75
當歸	<i>Angelicae gigantis Radix</i>	1.85
陳皮	<i>Aurantii nobilis Pericarpium</i>	1.85
三稜	<i>Scirpi Tuber</i>	1.85
蓬朮	<i>Zedoariae Rhizoma</i>	1.85
青皮	<i>Aurantii pericarpium</i>	1.85
香附子	<i>Cyperi Rhizoma</i>	1.85
桔梗	<i>Platycodi Radix</i>	1.85
藿香	<i>Agastachis Herba</i>	1.85
益智仁	<i>Amomi Amari Fructus</i>	1.85
肉桂	<i>Cinnamomi Cortex</i>	1.85
柴胡	<i>Bupleuri Radix</i>	1.12
升麻	<i>Cimicifugae Rhizoma</i>	1.12
Total		37.61

암수 각각 2000, 1000, 500, 250 또는 125mg/kg의 補中益氣台大七氣湯 추출물을 멸균 증류수에 현탁시켜 10ml/kg의 용량으로 단회 경구투여하였다. 매체 대조군에서는 동일한 용량의 멸균 증류수를 동일한 방법으로 단회 경구 투여하였다.

3. 임상증상 및 사망례의 관찰

모든 실험동물에 대하여 실험 전 기간(투여 일로부터 14일간) 중 매일 전반적인 관찰(general observation)과 폐사나 빈사상태를 관찰하였으며, 실험 기간 중의 사망례는 즉시 부검하여 사인을 규명하였다.

시험기간 중 매일 functional observational battery (FOB) test²⁹에 기초하여 동물의 행동, 자극에 대한 반응성, 각성도 및 경계성, 자세 및 보행 이상 등에 관한 일반증상을 관찰하였다.

4. 체중의 변화

매체 대조군을 포함한 모든 실험동물은 실험기간

동안 매일의 체중을 측정하였으며, 이중 투여 전 1일, 투여일, 투여 후 1, 2, 7, 13 및 최종 희생일(투여 후 14일)의 체중을 기록하였다. 또한 투여에 기인한 체중의 변화를 보다 명확히 하기 위하여 투여일에서 투여 7일 후, 투여 7일 후에서 투여 13일 후 및 투여 일에서 투여 13일 간의 체중 변화인 증체량을 각각 기록하였다. 모든 실험동물은 사료 섭취에 따른 체중의 변화를 최소화하기 위하여 투여일과 최종 부검일에 18시간 이상 절식시켰다(음수는 제한하지 않았다).

5. 부검 및 육안검사

투여 14일 후 최종 부검일에 모든 실험동물의 장기 및 생식기에 대한 육안 검사를 통하여 병변의 유무를 검사하였다.

6. 반수 치사량(LD₅₀) 및 개략적 치사량의 측정

모든 실험동물의 일반증상, 사망 및 빈사상태, 체중의 변화, 육안 부검조건 및 장기중량 등을 종합적

으로 분석하여 개략적 최소 치사량인 개략적 치사량(approximate lethal dose; ALD)을 추정하였으며, 실험기간 동안의 사망 레를 바탕으로 반수 치사량(LD₅₀)을 산출하였다³⁸.

7. 통계처리

모든 수치는 정상군 또는 대조군과 비교하여 Mann-Whitney Wilcoxon's Rank Sum(M-W) test로 유의성을 검증하였으며, 반수 치사량은 Probit 방법으로 계산하였다. Probit test 및 모든 통계처리는 SPSS for Windows(Release 6.1.2, SPSS Inc., USA)를 이용하였다. 또한 육안적 병변 및 임상증상은 그 정도에 따라 1+(slight), 2+(moderate) 및 3+(severe)로 구분하였다.

III. 實驗 成績

1. 사망레(Mortality)

실험기간 중 암수 모든 투여군에서 補中益氣合大七氣湯 추출물 투여와 관련된 사망레는 인정되지 않았다.

2. 임상증상(Clinical signs)

실험 기간 중에 관찰된 補中益氣合大七氣湯 추출물 투여와 관련된 임상증상으로는 연변(soft feces)과 설사(diarrhea)이며, 이외 입모(piloerection)가 인

정되기도 하였다(Table 2.).

실험기간 중 수컷의 경우, 2000 및 1000mg/kg 투여군에 국한하여, 연변과 설사 증상을 나타내었으며, 2000mg/kg 투여 군에 국한되어 입모 증상이 인정되었다(Table 5.). 경도(1+)에서 중등도(2+)의 연변증상의 2000 및 1000mg/kg 투여군에서 각각 5마리 중 4(4/5; 80%) 및 3(3/5; 60%) 레가 인정되었으며, 주로 투여 2일 후 까지 일부동물에서 인정되었으나, 이후 소실되었다. 설사 증상의 경우에는 경도(1+)의 설사증상이 2000 및 1000mg/kg 투여군에서 각각 5마리 중 2(2/5; 40%) 및 1(1/5; 20%) 레에서 인정되었으며, 연변증상과 유사하게 투여 3일 후까지 일부 동물에서 인정되었다. 입모증상은 매체대조군, 2000mg/kg 투여군에서 5마리 중 1(1/5; 20%) 레에서 인정되었으며, 심한(3+) 입모 증상이 투여 당일 에 국한되어 인정되었다.

한편 실험기간 중 암컷의 경우에도 수컷과 유사하게 2000 및 1000mg/kg 투여군에 국한하여, 설사 및 연변증상을 나타내었으며, 2000mg/kg 투여군에 국한되어 입모 증상이 관찰되었다(Table 3.). 경도(1+)에서 심한(3+) 설사증상이 2000 및 1000mg/kg 투여군에서 각각 5마리 중 3(3/5; 60%) 및 1(1/5; 20%) 레가 인정되었으며, 주로 투여 2일 후까지 일부동물에서 인정되었으나, 이후 소실되었다. 연변증상의 경우에는 2000 및 1000mg/kg 투여군에서 각각 5마리 중 4(4/5; 80%) 및 3(3/5; 60%) 레에서 경도

Table 2. Clinical Signs Observed after Single Oral Dose of BDT Extracts

Group ID	G0M	G1M	G2M	G3M	G4M	G5M
Normal	5/5(100%)	1/5(20%)	2/5(40%)	5/5(100%)	5/5(100%)	5/5(100%)
Soft feces	0/5(0%)	4/5(80%)	3/5(60%)	0/5(0%)	0/5(0%)	0/5(0%)
Diarrhea	0/5(0%)	2/5(40%)	1/5(20%)	0/5(0%)	0/5(0%)	0/5(0%)
Piloerection	0/5(0%)	1/5(20%)	0/5(0%)	0/5(0%)	0/5(0%)	0/5(0%)
Normal	5/5(100%)	0/5(0%)	2/5(40%)	5/5(100%)	5/5(100%)	5/5(100%)
Soft feces	0/5(0%)	4/5(80%)	3/5(60%)	0/5(0%)	0/5(0%)	0/5(0%)
Diarrhea	0/5(0%)	3/5(60%)	1/5(20%)	0/5(0%)	0/5(0%)	0/5(0%)
Piloerection	0/5(0%)	2/5(40%)	0/5(0%)	0/5(0%)	0/5(0%)	0/5(0%)

Number of encountered animals/total observed animals(percentage)

(1+)에서 중등도(2+)로 인정되었으며, 설사증상과 유사하게 투여 2일 후까지 일부 동물에서 인정되었다. 입모증상은 2000mg/kg 투여군에 국한되어 경도(1+)의 입모 증상이 5마리 중 2(2/5; 40%) 레에서 인정되었으나, 투여 당일에 국한되어 인정되었다.

3. 체중 및 증체량의 변화

1) 체중의 변화

실험기간동안 암수 모두 補中益氣合大七氣湯 추출물 2000mg/kg 투여군에 국한하여 투여 1 및 2일에 각각의 매체대조군에 비해 유의성(p<0.05) 있는 체중의 감소가 인정되었으나, 이후 매체대조군과 유사한 체중으로 회복되었다(Table 3, 4.).

Table 3. Body Weight Changes after Single Oral Dose of BDT Extracts in Male Mouse.

Group ID	G0M	G1M	G2M	G3M	G4M	G5M
Day-1	33.14±2.76	33.34±1.61	33.44±1.97	33.50±2.51	33.12±1.40	33.88±1.92
Day 0 ^{1,a)}	30.06±2.62	30.60±1.90	30.64±1.80	31.02±2.61	29.96±1.99	30.96±2.29
Day 1	33.22±2.08	30.22±1.61*	30.10±3.58	33.06±2.29	33.20±0.50	33.28±2.59
Day 2	33.98±1.83	30.88±1.77*	31.06±3.19	33.44±1.90	33.58±0.68	34.10±2.59
Day 7	36.58±1.71	36.10±2.58	35.34±2.08	36.04±2.78	37.30±1.78	37.00±1.97
Day 13	38.24±1.42	38.96±1.28	38.40±0.74	39.16±1.81	38.84±1.49	39.36±2.27
Day 14 ^{1,b)}	35.90±1.56	36.42±0.72	36.56±0.74	37.00±2.32	36.16±1.74	36.88±2.21

Mean±S.D., g; 1) Overnight fasted; a) At dosing; b) At sacrifice; * p<0.05 compared to that of G0M by M-W test.

Table 4. Body Weight Changes after Single Oral Dose of BDT Extracts in Female Mouse.

Group ID	G0M	G1M	G2M	G3M	G4M	G5M
Day-1	24.04±1.36	24.18±2.11	24.26±1.80	24.20±1.92	24.62±1.87	24.70±2.34
Day 0 ^{1,a)}	21.80±1.27	21.68±2.41	22.06±1.63	22.00±1.58	22.06±1.92	22.02±2.72
Day 1	23.80±0.87	20.80±1.68*	22.64±2.29	24.00±1.72	24.50±1.23	24.46±2.38
Day 2	24.42±0.89	21.66±1.20*	23.10±2.93	24.44±1.13	24.88±1.28	24.62±1.83
Day 7	27.22±1.29	26.42±0.77	27.08±1.82	27.66±1.79	27.76±1.96	27.48±2.56
Day 13	30.06±1.05	29.48±0.83	29.68±1.50	30.26±0.82	29.74±2.71	30.16±1.75
Day 14 ^{1,b)}	27.92±1.37	27.26±0.70	27.32±1.69	27.74±1.25	27.62±2.97	28.10±2.12

Mean±S.D., g; 1) Overnight fasted; a) At dosing; b) At sacrifice; * p<0.05 compared to that of G0F by M-W test.

Table 5. Body Weight Gains after Single Oral Dose of BDT Extracts in Male Mouse.

Group ID	Periods of body weight gains		
	Day 0~Day 7	Day 7~Day 13	Day 0~Day 13
G0M	6.52±2.59	1.66±0.87	8.18±3.08
G1M	5.50±2.52	2.86±1.94	8.36±1.46
G2M	4.70±1.37	3.06±1.90	7.76±1.97
G3M	5.02±1.44	3.12±2.33	8.14±2.88
G4M	7.34±1.08	1.54±0.47	8.88±0.99
G5M	6.04±1.49	2.36±1.52	8.40±2.22

Table 6. Body Weight Gains after Single Oral Dose of BDT Extracts in Female Mouse.

Group ID	Periods of body weight gains		
	Day 0~Day 7	Day 7~Day 13	Day 0~Day 13
G0M	5.42±1.16	2.84±1.94	8.26±1.89
G1M	4.74±2.54	3.06±0.98	7.80±2.95
G2M	5.02±0.98	2.60±0.37	7.62±0.94
G3M	5.66±1.68	2.60±1.53	8.26±2.04
G4M	5.70±2.16	1.98±1.01	7.68±2.69
G5M	5.46±0.70	2.68±1.00	8.14±1.25

2) 증체량의 변화

실험기간동안 補中益氣合大七氣湯 추출물 투여와 관련된 유의한 증체량의 변화는 암수 모든 투여군에서 인정되지 않았다(Table 5, 6).

4. 부검소견

補中益氣合大七氣湯 추출물 투여와 관련되어 인정된 부검소견으로는 위의 출혈반점(Hemorrhage spots) 및 출혈(Hemorrhage)이며, 이외 폐의 출혈반점과 울혈(Congestion), 신장의 낭포(Cystic formation; Cyst), 비장의 위축(Atrophy)과 비대(Hypertrophy), 가슴샘의 위축 및 출혈, 소화관의 팽창(Distention) 및 탈모(Hair loss) 등의 소견이 인정되기도 하였다.

5. 반수 치사량 및 개략적 치사량

암수 모두에서 최대 투여 용량인 2000mg/kg 투여군에서도 사망례가 인정되지 않았으며, 補中益氣合大七氣湯 추출물 투여와 관련된 임상증상, 부검소견 및 장기 중량의 변화를 기초로 암수 마우스에서 補中益氣合大七氣湯 추출물의 개략적 치사량은 각각 2000mg/kg 이상으로 판단된다.

또한 사망례를 기본으로 계산한 결과 補中益氣合大七氣湯 추출물의 암수 마우스에서의 반수 치사량은 각각 2000mg/kg 이상으로 계산되었다.

IV. 考 察

의료기술은 하루가 다르게 발달하고 있지만 인간의

삶의 환경은 갈수록 나빠져 성인은 물론 청소년들 까지도 각종 질환과 스트레스에 시달리면서 건강 기능성 식품 및 천연물 의약품에 관심이 높아지고 있다¹⁻³. 또한 다양한 질환자나 학생들까지 각종 비타민류, 필수 아미노산류 및 다른 기능성 식품에 의존하는 실정으로 안전성이 확보되지 않은 식품 및 의약품의 오·남용으로 인한 독성 및 부작용이 늘어나게 됨으로써 사회문제화 되고 있어 이에 대한 철저한 규제 및 관리가 요구되고 있다^{1,2}.

현재까지 한약 추출물의 독성은 비교적 경미한 것으로 판단되어 왔으며, 오래 전부터 한방에서 사용되어져 왔다는 이유만으로 그 안전성이 충분히 검토되지 않았다^{1,2}. 최근에 들어 중국산 한약재의 수입과 대량 생산에 따른 농약 등의 오염에 의한 독성문제가 심각한 사회문제로 대두됨에 따라 오랫동안 사용되어져 온 한약 역시 독성으로부터 완전히 벗어나지 못하게 되었다. 근래에 들어 한약 자체의 독성평가가 폭넓게 진행되어 왔으나, 잔류 가능성이 있는 잠재적인 독성 평가는 현재 거의 이루어지지 않고 있다. 이는 한약이 실험의 진행이 매우 어렵다는 문제점과 또 동물의 생체 내에서 약물의 동태를 파악하기 어려움이 있기 때문이다.

오랜 경험을 바탕으로 확립된 처방은 처방 자체로 하나의 의약품과 같은 역할을 하고 있다. 즉, 서양 의학에서 말하는 복합처방과 한의학에서 말하는 소위 처방은 같은 맥락으로 취급되게 되었으며, 이에 따라 양방의학에서 말하는 의약품의 독성평가에 준하여 한의학의 처방을 적용·안전성 평가가 이루어

어겨야 할 것으로 생각된다. 또한 최근에 들어 한약 성분을 함유한 기능성 식품에 대한 독성검시 기준 역시 점점 강화되고 있는 실정이며^{1,2}, 곧 이들 역사의약품 등과 동일한 독성 평가 수행될 것으로 생각된다.

현재까지 천연물 추출물의 독성학적 평가로는 半夏(*Pinellia ternata*)와 電公藤(*Tripterygium wilfordii*) 등에서 독성이 검출되었고³, *Jagetia* 등⁷은 Dita bark (*Alstonia scholaris*) 추출물의 발생독성을 마우스에서 평가한 결과 240mg/kg 이상의 용량에서 현저한 기형 유발율의 증가가 인정된다고 하였다. 그러나 Chen 등⁸은 韓防己(*Stephania cepharantha*) 추출물의 반수 치사량이 약 22.9g/kg으로 비교적 안전하다고 보고하였으며, Kitts 등⁹은 人蔘 추출물의 안전성을, Chen 등¹⁰은 玉竹 추출물의 안전성을 평가한 결과 별다른 독성 증상이 관찰되지 않아, 비교적 안전한 것으로 보고하였다. 따라서 추출물의 종류에 따라 다양한 독성을 나타내는 것으로 알려져 있다.

또한 근래에 들어 복합 천연물 추출물인 NPI-028¹², 八味地黄丸¹³ 및 補中治濕湯¹⁴ 등의 한약 처방 자체에 대한 독성이 평가되기도 하였는데, 앞으로는 한약복용의 안전성 검증 및 한약을 소재로 한 기능성 식품의 개발을 위해 한약 처방 자체에 대한 독성시험이 반드시 진행되어야 할 것으로 생각된다.

본 실험에 사용된 補中益氣合大七氣湯을 분석해보면, 먼저 補中益氣湯은 『脾胃論』에 최초로 기록된 처방으로 人蔘, 黃芪, 白朮, 甘草 등 甘溫한 약물로 補中하였으며 “陷者舉之”에 근거하여 升麻와 柴胡가 升陽하였다. 本方은 脾胃의 손상으로 발생한 氣虛發熱 및 제반증상을 치료하기 위해 甘溫한 약물을 이용. 補中升陽함으로써 병의 근원을 제거하려고 한 처방¹⁶으로 근래에는 면역 활성화, 항독성, 항암, 항산화, 항알러지 등의 효과에 관하여 연구보고 되었다¹⁸⁻²².

大七氣湯은 『東醫寶鑑·積聚』¹⁵에 기록된 ‘五臟六聚 心腹痛脹 二便不利’를 다스리는 처방으로 甘草湯에 三稜 蓬朮 靑皮 陳皮 藿香 益智仁 香附子를 가한 처방으로 辛溫消導의 방법으로 積聚를 치료하고자 한 처방이며¹⁷, 근래의 연구 결과로는 항암, 면역

조절작용 효과 등이 있음이 밝혀져 있다^{23,4}.

이 두 처방을 합한 補中益氣合大七氣湯은 『東醫寶鑑』¹⁵에서 ‘養正積自除’라 하여 扶正去邪의 治法으로 積聚를 제거하는데 많이 활용되고 있으며, 종양감소 및 면역증강과 항암제와의 병용으로 항암효과가 상승한다는 실험보고가 있다²⁵⁻⁶.

현대 사회의 식생활, 스트레스, 운동부족으로 인한 허약한 체력을 보충해 주면서, 몸안의 積聚를 해소시켜주는 補中益氣合大七氣湯이 현재에도 많이 사용되고 있으며, 앞으로도 더 많이 활용될 것이지만 아직 본 처방에 대한 독성연구가 보고된 바가 없었다.

이에 저자는 補中益氣合大七氣湯의 특수 독성시험에 대한 기초자료를 제공하기 위하여, 일반적인 독성시험 중 현재 의약품 등의 독성시험기준(한국 의약품안전청고시 제 1999-61호²⁷)에 의거하여 명시되어 있는 단회투여독성 시험 중 마우스에서의 단회투여독성 시험을 수행하였다.

본 연구의 결과 補中益氣合大七氣湯 추출물을 단회 투여한 결과 암수 마우스 모두에서 최고용량 투여군인 2000mg/kg 투여군에서도 사망례가 인정되지 않아, 비교적 안전한 약물로 생각되며, 따라서 본 실험의 결과 암수 마우스에서 補中益氣合大七氣湯 추출물의 반수 치사량 및 개략적 치사량은 각각 2000mg/kg 이상으로 생각된다. 또한 연변 및 설사 증상과 함께 입모 현상이 인정되었다. 이러한 임상 증상은 암수 모두에서 2000 및 1000mg/kg의 補中益氣合大七氣湯 추출물을 투여한 군에 국한되어 관찰되어 補中益氣合大七氣湯 추출물 투여에 기인한 임상증상으로 생각된다. 이들 임상증상은 투여 후 2일까지 인정되었으나, 이후 정상으로 회복된 점으로 미루어 보아 심각한 독성 증상은 아닌 것으로 사료되나, 補中益氣合大七氣湯 추출물이 소화기에 어느 정도 독성을 나타낼 것으로 생각된다. 한편 암수 모두 2000mg/kg 투여군에 국한하여 투여 1 및 2일에 국한되어 각각의 매체대조군에 비해 유의성 있는 체중의 감소가 인정된 점은 이 기간에 국한되어 설사와 연변 및 입모 증상 등이 인정된 점으로 미루어

보아, 설사 등의 소화기 장애에 의해 유발된 것으로 생각된다. 이러한 체중의 변화는 임상증상의 소실과 함께 정상적으로 회복되어 일정기간 동안의 체중 증가량인 증체량의 유의성 있는 변화는 인정되지 않았다. 또한 부검시 폐의 출혈반점, 폐울혈, 신장의 낭포, 비장의 비대 및 위축, 가슴샘의 위축 또는 출혈, 위장관의 팽창, 위의 출혈 및 출혈반점과 탈모 소견이 인정되었다. 이중 폐울혈과 폐의 출혈반점 소견은 매체대조군에서도 인정되었으며, 출현빈도에 있어서 용량 상관성 역시 인정되지 않아 과량의 매체를 경구투여한 결과에 따른 우발성 소견(accidental findings)으로 생각된다. 또한 비장의 위축 및 비대, 가슴샘의 위축 또는 출혈, 소화관 팽창 및 탈모 소견 역시 각각 매체대조군에서도 인정되었으며, 출현 빈도의 용량 상관성 역시 인정되지 않아 우발성 소견으로 생각된다. 한편 위의 출혈 또는 출혈반점 소견은 암수 모두에서 2000 및 1000mg/kg의 補中益氣合大七氣湯 추출물 투여군에 국한되어 관찰되었으며, 출현빈도 및 그 정도 역시 용량 상관성이 인정되어 補中益氣合大七氣湯 추출물 투여에 기인한 독성증상으로 생각된다. 이러한 위의 부검소견은 임상증상 및 체중의 감소와 잘 일치하는 소견으로 생각된다.

이상에서 補中益氣合大七氣湯 추출물은 암수 마우스에 있어서 반수 치사량 및 개략적 치사량이 각각 2000mg/kg으로 관찰되었으며, 과량의 補中益氣合大七氣湯 추출물의 투여에 의해 소화기 장애가 초래될 것으로 생각되나, 500mg/kg 전후의 용량에서는 전혀 독성 증상이 초래되지 않은 것으로 관찰되었다.

V. 結 論

본 연구에서는 補中益氣合大七氣湯 물추출물 2000, 1000, 500, 250 및 125mg/kg을 마우스에 단회경구 투여하여, 사망률, 임상증상, 체중변화, 부검소견을 관찰한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 사망률: 補中益氣合大七氣湯 추출물 투여와 관련된 사망례는 암수 모든 투여군에서 인정되지 않았다.
2. 임상증상: 補中益氣合大七氣湯 추출물 투여와 관련된 임상증상은 설사, 연변 및 입모 증상으로 암수 모두 2000 및 1000mg/kg 투여군에 국한되어 관찰되었으며, 투여 2일 후 모든 실험동물이 정상으로 회복되었다.
3. 체중의 변화: 암수 모두 補中益氣合大七氣湯 추출물 2000mg/kg 투여군에 국한하여 투여 1 및 2일에 각각의 매체대조군에 비해 유의성 있는 체중의 감소가 인정되었으나, 이후 매체대조군과 유사한 체중으로 회복되었다.
4. 증체량의 변화: 補中益氣合大七氣湯 추출물 투여와 관련된 유의한 증체량의 변화는 암수 모든 투여군에서 인정되지 않았다.
5. 부검소견: 補中益氣合大七氣湯 추출물 투여와 관련된 부검소견은 암수 모두 2000 및 1000mg/kg 투여군에 국한하여 위장의 출혈 및 출혈반점 소견이 인정되었다.
6. 반수 치사량 및 개략적 치사량: 암수 각각 2000 mg/kg 이상으로 평가되었다.

이상에서 補中益氣合大七氣湯 추출물은 암수 마우스에 있어서 반수 치사량 및 개략적 치사량이 각각 2000mg/kg으로 관찰되었으며, 과량의 補中益氣合大七氣湯 추출물의 투여에 의해 소화기 장애가 초래될 것으로 생각되나, 500mg/kg 전후의 용량에서는 전혀 독성 증상이 초래되지 않은 것으로 관찰되었다.

參 考 文 獻

1. 식품의약품안전청. 기능성 식품의 합리적 관리 체계 구축을 위한 연구. 서울: 식품의약품안전청; 2002.
2. 식품의약품안전청. 21세기 신약개발 중심국가로 가는 한약·한약제제 및 천연물 신약 신제품개발

- 지원 설명회. 서울: 식품의약품안전청; 2002.
3. Lee, J. E., Kim, H. J., Choi, E. K., Chai, H. Y., Yun, Y. W., Kim, D. J. et al. Four-week repeated-dose toxicity study on Pinellia Extract. Korean J. Lab. Anim. Sci. 2003;19: 127-41.
 4. 장인규, 홍남두. 竹瀝의 독성시험 및 약효학적 연구. 대한한방내과학회지. 1985;2:83-101.
 5. 이혜정. 종류별 人蔘水鉅역기스의 독성 연구. 침구과학회지. 1993;10:167-73.
 6. Theoharides, T. C. Sudden death of a healthy college student related to ephedrine toxicity from a mahuang-containing drink. J. Clin. Psychopharmacol. 1997;17:437-9.
 7. Jagetia, G. C. and Baliga, M. S. Induction of developmental toxicity in mice treated with *Alstonia scholaris*(Sapthaparna) In utero. Birth Defects Res. Part B Dev. Reprod. Toxicol. 2003;68:472-8.
 8. Chen, J., Tong, Y., Zhang, X., Tian, H. and Chang, Z. Acute toxicity of *Stephania cepharantha*. Zhong Yao Cai. 1999;22:468-9.
 9. Kitts, D. and Hu, C. Efficacy and safety of ginseng. Public Health Nutr. 2000;3:473-85.
 10. Chen, H., Feng, R., Guo, Y., Sun, L., Zhou, Y. and Jiang, J. Toxicity studies of *Rhizoma Polygonati Odorati*. J. Ethnopharmacol. 2001;74:221-4.
 11. Akiba, K., Onodera, K., Kisara, K. and Fujikura, H. Interaction of d-pseudoephedrine with water soluble extracts of *Platycodi Radix* on acute toxicity. Nippon Yakurigaku Zasshi. 1979;75: 201-6.
 12. Keyler, D. E., Baker, J. I., Lee, D. Y., Overstreet, D. H., Boucher, T. A. and Lenz, S. K. Toxicity study of an antidipsotropic Chinese herbal mixture in rats. NPI-028. J. Altern. Complement Med. 2002;8:175-83.
 13. Ninomiya, H., Kato, S. and Okuda, H. Effects of Hachimi-jio-gan in aged rats. J. Altern. Complement Med. 2001;7:355-9.
 14. Ryu, J. C., Kim, K. R., Kim, H. J., Youn, J. Y., Myung, S. W., Kim, G. H. et al. Genotoxicity study of bojungchisup-tang, an oriental herbal decoction-in vitro chromosome aberration assay in Chinese hamster lung cells and in vivo supravital-staining micronucleus assay with mouse peripheral reticulocytes. Arch. Pharm. Res. 1998; 21:391-7.
 15. 許浚. 東醫寶鑑. 4. 서울:大星文化社 1992,p.172, 176-7, 179.
 16. 김상찬, 김선희, 노승현, 박선동, 변성희, 서부일 등. 方劑學. 改正增補版. 서울:圖書出版 永林社. 1999, p.279-80.
 17. 윤길영. 東醫臨床方劑學. 1. 서울:明寶出版社. 1994, p.213.
 18. 강필구, 강운경, 박동일. 補中益氣湯 加 辛荑가 폐혈전환전 및 지연형 allergy 반응에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2000;21(3):487-94.
 19. 이능기, 최승훈. 방사선 조사후의 NiGP(S) mouse 비장세포 증식에 미치는 補中益氣湯과 四六湯의 효과. 대한한방중앙학회지. 1996;2(1): 91-100.
 20. 박지수. 補中益氣湯加味가 새끼생쥐의 면역능에 미치는 영향. 대전대학교. 2002:81-100.
 21. 이상훈, 이승언, 이시형. 補中益氣湯加味가 면역기능 증진 효과. 동의생리병리학회지. 2004; 18(2):528-33.
 22. 박성민. 補中益氣湯과 六味地黃湯이 노화촉진생쥐(SAM)의 간장내 항산화작용에 미치는 영향. 경희대학교. 2004:23-45.
 23. 하지용, 정병익, 이선구, 유병길. 大七氣湯이 抗癌, 免疫調節作用 및 apoptosis에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2001;15(1):111-24.
 24. 우홍정, 이장훈, 김영철. 大七氣湯의 抗癌效果에 관한 研究. 대한한방내과학회지. 1999;29(2):182-95.
 25. 김선희, 김상찬, 최종백. 腫瘍의 治法에 관한 實驗的 研究. 대한방제학회지. 1997;5(1):127-45.

26. 이윤희, 김봉석, 오중환, 임희용, 최빈혜, 변준석 등. 補中益氣合大七氣湯과 Doxorubicin의 병용이 MKN-45의 항암효과에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 2004;25(1):92-105.
27. 식품의약품안전청. 의약품등의 독성시험 기준 해설서. 서울:식품의약품안전청; 1999.
28. Department of Health, Education, and Welfare Publication(National Institute of Health). 1985; 85-23.
29. Irwin, S. Comprehensive observational assessment Ia. A systemic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiological state of the mouse. Psychopharmacology. 1968;13: 222-57.