

달생탕이 랫드의 모체와 태자에 미치는 영향에 대한 연구

박해모 · 김창석 · 이선동[†] · 이장우* · 유재홍** · 김판기*

상지대학교 한의과대학, *용인대학교 산업환경보건학과, **신원 사이언스

THe Effects of the Administration on Oriental Medicine, Dalsaengtang, in the Pregnant Rat and Their Fetuses

Hae Mo Park · Chang Seok Kim · Sun Dong Lee[†] · Jang Woo Lee* ·
Jae Hong Ryu** · PanGyi Kim*

Dept. of Preventive Medicine, College of Traditional Korean Medicine, Sangji University

*Dept. Occupational & Environmental Health, Yongin University

**Shin Won Science Co. Ltd.

(Received April 28, 2006/Accepted July 18, 2006)

ABSTRACT

The experiments was undertaken to evaluate the effects of herbal medicine, *Dalsaengtang*, in pregnant rats and fetuses. Female Sprague-Dawley rats were orally administered with the *Dalsaengtang* at dose of 5 mg/kg/day for 20 days. Pregnant rats were sacrificed at 20th day of gestation, and observed internal and reproductive organs. Approximately live fetuses in the 20th day of gestation were randomly selected and fixed in 95% ethanol. To observe skeletal malformations, fetuses were stained with alcian blue and alizarin red S. Maternal body weight of dalsaengtang treated group has a tendency to increase compared to that of control group. The relative liver and kidney weights of dalsaengtang treated group were also increased to that of control group. There were no significant changes between two groups in blood chemistry and hematological values. There were no significant changes in number of corpus luteum, implantation, live fetuses and implantation rate, delivery rate, late resorption rate and sex ratio. But *Dalsaengtang* administered group showed lower early resorption rate than the control group. From the sex ratio, number of females, bigger than number of males in the control group, and more males than females in *Dalsaengtang* administered group. Neonatal body weight and number of fetus of *Dalsaengtang* group were increased to that of control group. The fetuses of dams treated with *Dalsaengtang* didn't showed external malformation. Vertebral and sternal variations were observed in *Dalsaengtang* group but, compared to the control, those variations were insignificant. The number of ribs, cervical, thoracic, and lumber were normal. The number of sacral and caudal vertebrae were increased. Fetuses showed significant difference in the number of caudal vertebra ($P<0.01$). From these results, it can be concluded that *Dalsaengtang* showed no toxicity effects on maternal body weight, early resorption rate, and number of live fetuses. There were no significant changes in organ weight, hematological data, reproductive organs. Although skeletal variations were showed in vertebrate and sternum, *Dalsaengtang* did not shown significant changes in bone malformation.

Keywords: *Dalsaengtang*, herbal medicine, gestation, implantation, early resorption rate, late resorption rate, variation, malformation

I. 서 론

한약은 과거 수천년에 걸쳐 인류가 이용하여 왔으며, 한약의 의학적 효과 때문에 현재에도 세계 각국에

*Corresponding author : Dept. of Preventive Medicine, College of Traditional Korean Medicine, Sangji University
Tel: 82-33-730-0665, Fax: 82-33-738-7825
E-mail : sdlee@sangji.ac.kr

서 사용하고 있다. 한국뿐만 아니라 전세계적으로 평균 수명의 연장과 더불어 만성 퇴행성 질병이 증가함에 따라 질병치료기간도 장기화되었고 이에 따라 약물 투여 기간과 총 사용량이 전에 비해서 증가하고 있다.¹⁾ 또한, 만성질환의 치료에 있어서 서양의학이 가지는 한계에 대한 대안으로서 보완의학 또는 대체의학의 이용을 이 세계적으로 증가하고 있다. 하지만, 현재까지 보안 대체의학의 안전성에 대한 연구는 미미하고 체계적으

로 조사된 연구가 부족한 실정이다.²⁾

한국에서는 한의학이 제도권내 의료로서 오랜역사의 임상경험을 통해 한약재의 사용방법이 체계적으로 정리되어 있으며, 특별한 독성을 가지는 한약에 대해서는 사용과정에서 많은 주의사항이 제시되어 있어서 그동안 안전성과 유효성에 대한 논란이 적었다. 그러나 오늘날 세계보건기구 및 각 정부의 보건의료계에서는 한약투여가 국민의 건강에 위험성은 없는지, 또는 효과가 있는지에 대해 의약품으로서 객관적인 평가를 시작하였다. 한방의료에서 투여되는 한약은 기존의 의약체계에서 요구하는 의약품의 충족조건과는 다른 체계로 구성되어 있어, 동일한 조건으로 평가하는 데 다소의 어려움이 있는 것이 사실이다.³⁾ 그러나 최근에는 한약의 효능을 객관적인 방법을 통하여 실험적, 임상적으로 규명하려는 노력과 더불어 안전성과 유효성에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.^{4,5)}

한약재는 식물 또는 동물의 생합성 산물인 1차 및 2차 대사물로 구성되어 있다. 1차 대사물은 탄수화물, 지방, 셀룰로스와 같이 식물자원에 공통적으로 분포하는 것으로 식량, 섬유 등으로 이용되며 양적으로 많이 생산된다. 2차 대사물은 이외는 달리 어느 특정 식물에 국한하여 분포하는 것으로 일반적으로 비교적 적은 양이 존재하는데 이들은 활용하여 의약품 및 농약 등으로도 개발되어져 왔다. 한의학에서는 이러한 대사물을 분리해서 단일물질로 사용하는 것이 아니라 한약 전체를 끓여 복합물질을 사용하고 있다. 이러한 한약의 복잡성은 독성기전을 밝히는데 있어 장애가 되어 왔으며, 역사적으로 경험적인 안전성이 검증되어 있다고 믿어져 그로 인한 독성 또는 부작용이 적은 것으로 판단되고 있었다. 하지만, 최근의 연구에서는 천연물의 성분들 중 변이원성, 염색체 이상이 지적되고 있다.⁶⁾

특히, 임신중의 약물 복용은 태아의 성장발육과 임신유지에 여러 가지 형태의 영향을 미쳐서 기형아의 발생 원인이 되거나 또는 유·조산을 일으킬 위험이 있다. 최근 임신중의 환경인자나, 약물복용에 따른 기형아 출산에 대한 보고^{11,12)}가 늘어남에 따라 임신중의 환경이나 치료에 신중을 기하며 기형아 출산원인에 대한 연구가 행하여지고 있는데 임신초기에 한약을 복용한 경우 기형아 발생률이 높았다는 보고¹²⁾가 있어 한약재의 임신중 사용의 안전성에 대한 과학적 조명이 필요한 실정이다. 임신과 분만에 관련된 한약재는 많이 보고되어 있고 실제로 환자에게 처방되고 있지만 이를 과학적으로 입증하고자 하는 연구는 많지 않았다. 특히, 한방부인과에서 임신오저(妊娠惡阻), 태동(胎動), 태漏(胎漏), 반산(半產), 자간(子癟), 자번(子煩), 자종(子腫)

등 임산부에서 발생되는 질환에 한방방제가 활용되고 있어 태아에 대한 독성문제가 대두될 수 있다.

따라서 본 실험은 임신유지, 태아의 성장 및 분만과 태아발생에 대한 한약재의 영향을 임신한 랫드를 이용하여 간접적으로 확인하기 위해 임신중에 복용하는 한약처방 중의 하나인 달생탕(達生湯)을 선정하였다. 한약재 특히, 탕약에 대한 한국의 독성시험기준에 의한 생식독성연구는 현재 전무한 형편이며, 달생탕의 경우 예로부터 임산부에 처방되었던 탕약의 하나로써 인체 투여량을 기준으로 한 생식독성평가로도 매우 귀중한 자료로 활용가능하다.

달생탕을 임신 랫드에 투여한 후 랫드의 임신, 착상, 유산, 임신유지 및 출산에 이르는 변화를 관찰함으로서 임신중 태아의 발생과 그 영향 그리고 임신유지 및 분만에 대한 영향을 알아보고자 하였다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 Sprague-Dawley계 랫드 8주령을 한림실험동물연구소로부터 구입하였으며, 1주간의 순화기간을 거쳐서 건강한 동물을 실험에 사용하였다. 사육실은 온도 $23\pm 2^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $55\pm 7\%$ 이내로 조절하였고, 광주기는 약 12시간 비율로 인공조명(점등: 오전 8시, 소등: 오후 8시)을 적용하였다. 폴리카보네이트 케이지가 사용되었으며, 실험기간동안 펠렛 사료와 음수는 자유로이 섭취케 하였다. 실험기간 동안 사용된 사료의 성분은 Table 1과 같다.

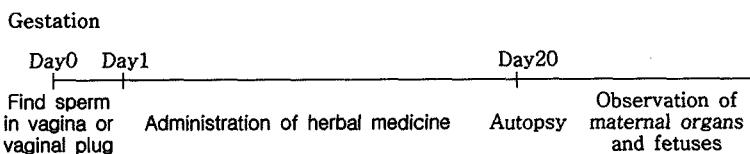
2. 실험방법

1) 임신동물의 획득

임신 랫드를 얻기 위하여 교배 1일 전에 수컷 1마리씩을 케이지에 넣고 적응시킨 후, 오후 7~8시에 암컷 2마리를 합사시키고 익일 오전 8시부터 10시까지 질 도

Table 1. Composition of animal feed used in this experiment

Ingredients	Rate (%)
Crude protein	20.0
Crude fat	3.0
Crude cellulose	10.0
Crude ash	10.0
Calcium	0.6
Phosphorus	0.4
Others	56.0
Total	100.0

**Fig. 1.** Schematic diagram depicting the experimental procedure

말 표본을 제작하여 임신을 확인하였다.¹³⁾ 질전(vaginal plug)을 확인하였거나, 질내에 정자가 확인된 암컷을 임신 0일로 하고, 이 때의 체중을 기준으로 군분리를 하였다. 분리된 각 군에게 한약을 임신 1일부터 임신 20일까지 경구투여하고 임신 20일에 부검하여 모체의 각 장기를 관찰하고 자궁을 적출하여 태자를 관찰하였다.

2) 실험군 배정

실험군 배정은 체중을 측정한 후 무작위로 대조군과 달생탕 투여군으로 설정하고 tail-marking법으로 개체를 표시하여 각 군에 11마리씩 총 22마리를 배정하여 실험하였다.¹³⁾

Table 2. Experimental design for pregnant rats orally administered with herbal medicines

Group	No. of rats	Dosage (mg/kg body wt.)	Route
Control	11	5	oral
Dalsaengtang	11	5	oral
Total	22		

3) 시험물질 제조 및 투여

시험물질은 달생탕 처방을 1제 분량을 (15일 복용) 위생적인 1회용 부직포(성분: 폴리프로필렌, 100%, 제작사: 유한킴벌리)에 담은 후 이것을 탕제를 조제하기 위한 한약 전기약탕기(미광산업, 한국 2001년 제작, 정

격전압: 220 V, 정격소비전력: 1800 W)에 물 5500 cc 와 함께 100°C 정도로 2시간 가열하였다. 최종 추출된 한약 전탕액 3000 cc를 실험원액으로 사용하였으며, 인체 1일 투여량(60 kg)을 기준으로 실험동물의 체중에 따라 투여하였다.

4) 투여와 체중, 장기중량 측정

임신 기간 동안 투여용량을 위한 체중측정은 일주일에 두 번 측정하였고, 이것을 바탕으로 임신 1일부터 임신 20일까지 경구존데를 사용하여 하루에 한번 한약 5 mg/kg씩을 경구투여 하였다. 각 실험동물은 부검 전에 최종 체중을 측정하고 경추 탈구하여 안락사 시킨 후에 부검하였으며, 방혈치사하게 한 후 모든 장기에 대하여 육안소견을 관찰하였다. 모체의 장기인 간장, 비장, 신장과 생식기관인 자궁의 무게를 측정하였다.

장기 중량은 절대치와 상대적 중량비를 천분율(%)로 표시하였다.

5) 혈액분석

(1) 혈액학적 검사

모체를 안락사시킨 후 심장 혹은 하대정맥에서 채혈하였다. 혈액은 EDTA-Na로 항응고처리하고 자동 혈구계산기(Technicon 사의 H1 system)를 이용하여 WBC, RBC, HGB, PCV, MCV, MCH, MCHC, PLT, Lymphocyte, Neutrophil, Monocyte, Eosinophil, Basophil 등을 측정하였다.

Table 3. Prescription used in the experiment : herbal names, scientific names and dosage

Herbal names	Scientific names	Dosage (g)
Arecae Pericarpium 대복피(大腹皮)	<i>Areca catechu</i> L.	7.5
Glycyrrhizae Radix 감초구(甘草炙)	<i>Glycyrrhiza uralensis</i> FISCH.	5.62
Angelicae gigantis Radix 당귀(當歸)	<i>Angelicae sinensis</i>	3.75
Atractylodis Rhizoma Alba 백출(白朮)	<i>Atractylodes macrocephala</i> Koidz.	3.75
Paeoniae Radix Alba 백작약(白芍藥)	<i>Raeonia lactiflora</i> Pallis	3.75
Ginseng Radix 인삼(人蔘)	<i>Panax ginseng</i> C.A Mayer	1.87
Aurantii nobilis Pericarpium 진피(陳皮)	<i>Citrus unshiu</i> Markovich	1.87
Perillae Herba 소엽(蘇葉)	<i>Perilla frutescens</i> (L.) Britt	1.87
Aurantii Fructus 지각(枳殼)	<i>Cirus aurantium</i> Linne	1.87
Amomi Semen 축사(縮砂)	<i>Amomum villosum</i> Lour.	1.87
Allii Radix 청총(青蔥)	<i>Allium fistulosum</i> L.	5 foliates

(2) 혈액생화학적 검사

혈액을 냉장고에 2시간 정도 방치한 후 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 자동 혈청생화학 분석기(Technicon사의 RA-XT)를 이용하여 혈청내 Alanine aminotransferase(ALT), Aspartate aminotransferase(AST), Creatinine, Blood Urea Nitrogen(BUN)을 측정하였다.

6) 임신율, 착상율, 초기소실율, 후기소실율, 성비율의 계산

달생탕을 20일간 투여한 모체의 난소에서의 황체수와 자궁의 착상된 자리와 그 자리에서의 태자 유무를 확인하여 착상율, 임신율, 초기소실율, 후기소실율 등을 조사하고 차산자의 수컷과 암컷의 수를 파악하여 성비율을 계산하였다.

$$\text{Implantation rate}(\%) = \frac{\text{No. of implantation}}{\text{No. of corpus luteum}} \times 100 \quad (1)$$

$$\text{Delivery rate}(\%) = \frac{\text{No. of live fetuses}}{\text{No. of implantation}} \times 100 \quad (2)$$

$$\text{Early resorption rate}(\%) =$$

$$\frac{\text{No. of corpus luteum} - \text{No. of implantation}}{\text{No. of corpus luteum}} \times 100 \quad (3)$$

$$\text{Late resorption rate}(\%) =$$

$$\frac{\text{No. of implantation} - \text{No. of live fetuses}}{\text{No. of implantation}} \times 100 \quad (4)$$

$$\text{M/F ratio} = \frac{\text{No. of Male}}{\text{No. of Female}} \times 100 \quad (5)$$

7) 골격기형 검사

각 군의 임신 20일째의 모체에서 자궁을 열어 살아 있는 태자의 골격을 관찰하였다. 태반을 제거하고 성별, 무게와 외형기형을 관찰한 후 장기를 제거하고 종류수로 수세한 후 약 70°C의 수조에 담궈 피부를 벗겨 냈다. 피부를 벗긴 태자의 과잉수분을 제거하고 스페시맨 컵에 넣은 후 에탄올을 부어 태자가 잠기도록 하였다.

2~3일 후 에탄올을 제거한 후 알시안 블루(alcian blue) 용액을 넣고 잘 흔들어 태자가 충분히 잠길 정도로 방치하여 염색하였다. 약 20시간이 지난 후 알시안 블루 용액을 제거하고 에탄올을 부어 약 7.5시간이 지난 후 에탄올을 제거하고 1.0%의 수산화칼륨(KOH) 용액을 부어 태자가 잠길 만큼 부었다. 17시간 후 수산화 칼륨 용액을 제거한 후 알리자린 레드 에스(alizarine red S) 용액을 부어 잘 흔들어서 염색하였다. 그리고 약 4시간 후 알리자린 레드 에스 용액을 제거하고 70% 에탄올

과 글리세린을 5:5로 혼합한 용액에 저장하고 4시간 후부터 입체현미경하에서 대조군과 투여군 간의 골격기형의 차이를 비교하였다.^{14,15)}

8) 분석방법

수집된 자료들은 엑셀프로그램을 이용하여 모체의 장기중량, 임신율, 착상율, 초기소실율, 후기소실율 등을 분석하였고, ANOVA, T-Test 그리고 Rank-Sum Test를 이용하여 그룹간의 유의성을 검정하였다.

III. 결 과

1. 모체의 체중변화

임신한 모체에게 달생탕을 매일 1회 5 ml/kg으로 투여한 군의 임신 1일부터 20일까지 임신기간동안의 체중변화는 Fig. 2와 같다. 체중은 모든 투여군에서 일관적으로 증가하는 경향을 나타냈다. 7일까지는 달생탕 투여군과 대조군이 각각 12.9%, 5.5% 증가하였고, 14일까지는 달생탕 투여군과 대조군이 각각 11.6%, 8.6% 증가하였다. 20일 부검전 체중을 측정한 결과로는 달생탕 투여군이 17.4%, 대조군이 23.3% 증가하였다. 7일까지의 체중은 달생탕 투여군이 높았지만 부검전 20일에는 대조군과 달생탕 투여군의 체중이 거의 동일하였다. 그리고 임신기간 중의 달생탕 투여로 인한 모체의 체중감소는 없었다.

2. 모체의 장기무게

대조군과 투여군의 모체 부검 후 장기무게는 아래 표와 같다. 절대중량에서는 간에서 달생탕 투여군(12.3 g)이 대조군(12.5 g)보다 낮았지만 큰 차이는 나지 않았다. 나머지 장기무게는 비슷하였다. 절대중량을 천분율로 나타낸 상대중량에서는 간은 달생탕 투여군(35.6%)

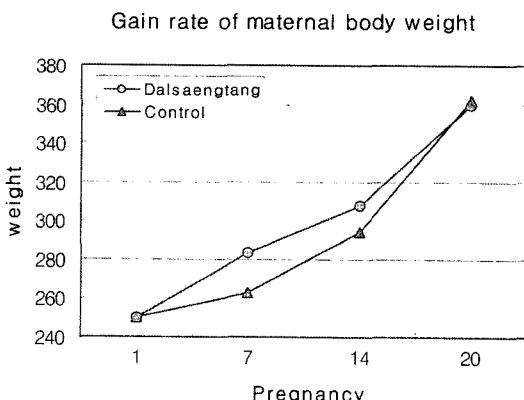


Fig. 2. Changes of maternal body weight.

Table 4. Maternal organs weight of the treated and control groups

Variables	Groups	Control	Dalsaengtang
Liver (%oB.W)	12.5 ± 1.0 ^a 34.7 ± 2.5	12.3 ± 0.8 35.6 ± 3.2	
Spleen (%oB.W)	0.7 ± 0.2 2.1 ± 0.4	0.7 ± 0.2 1.9 ± 0.7	
Kidney(Rt) (%oB.W)	0.9 ± 0.2 2.5 ± 0.3	0.9 ± 0.1 2.6 ± 0.5	
Kidney(Lt) (%oB.W)	0.9 ± 0.1 2.4 ± 0.3	0.9 ± 0.1 2.5 ± 0.5	

a, mean(g) ± SD.

이 대조군(34.7%)보다 높은 결과가 나타났다. 비장에서는 반대로 달생탕 투여군(1.9%)이 대조군(2.1%)보다 낮았지만 큰 차이는 나지 않았다. 신장 좌우는 달생탕 투여군(좌: 2.5%, 우: 2.6%)이 대조군(좌: 2.4%, 우: 2.5%)보다 낮았다. 그리고 달생탕을 투여했을 때 모체의 장기무게에서는 유의성이 나타나지 않았다.

3. 혈액분석 결과

1) 혈액학적 검사

임신기간 중 달생탕을 투여한 모체의 혈액학적 검사는 아래 표와 같다. 혈액학적인 검사결과 각 투여군과 대조군간에 통계적인 유의성과 함께 혈액상의 정상범위 이내에 속하는지를 확인하는 것도 중요하다.

백혈구에서는 달생탕 투여군($8.6 \times 10^3/\mu\text{l}$)이 대조군($8.2 \times 10^3/\mu\text{l}$)보다 높은 결과를 보였으나 정상범위($8.6 \pm 2.69 \times 10^3/\mu\text{l}$)에서 벗어나지 않았다. 적혈구 역시 달생탕 투여군($7.9 \times 10^6/\mu\text{l}$)이 대조군($7.6 \times 10^6/\mu\text{l}$)보다 높았으나 큰 차이는 나지 않았고 정상범위($7.27 \pm 0.513 \times 10^6/\mu\text{l}$)에 속하였다. 해모글로빈은 달생탕 투여군(14.0 g/dl)이 대조군(14.3 g/dl)보다 낮았으나 차이는 없었고 모두 정상범위($14.3 \pm 0.83 \text{ g/dl}$) 이내였다. PCV는 달생탕 투여군(41.6%)이 대조군(42.6%)보다 낮았으나 큰 차이를 보이지 않았으며, 정상범위(45±3%)였다. MCV에서도 달생탕 투여군(51.3 fl)과 대조군(51.6 fl)은 큰 차이가 없었으며, 두 군 모두 정상범위($52.6 \pm 2.27 \text{ fl}$)에 존재하였다. MCH는 그 결과가 거의 같았으며 정상범위(16.7~21.0 pg)였다. MCHC는 달생탕 투여군(36.1 g/dl)이 대조군(36.6 g/dl)보다 낮았으나 큰 차이는 나지 않았고 모두 정상범위($37.6 \pm 1.0 \text{ g/dl}$)내에 포함되었다. 혈소판은 달생탕 투여군($837 \times 10^3/\mu\text{l}$)이 대조군($907 \times 10^3/\mu\text{l}$)보다 낮은 결과를 보였으나 이들 결과는 정상범위($882 \pm 116 \times 10^3/\mu\text{l}$)에 분포하였다. 중성구에서는 달생탕 투여군

Table 5. Hematological values in rat orally administered with several herbal medicines during gestational periods

Variables	Groups	Control	Dalsaengtang
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	8.2 ± 1.61	8.6 ± 1.73	
RBC ($10^6/\mu\text{l}$)	7.6 ± 2.11	7.9 ± 1.71	
HGB (g/dl)	14.3 ± 3.82	14.0 ± 4.66	
PCV (%)	42.6 ± 3.51	41.6 ± 2.50	
MCV (fl)	51.6 ± 2.82	51.3 ± 2.71	
MCH (pg)	17.4 ± 1.72	17.3 ± 2.38	
MCHC (g/dl)	36.6 ± 5.62	36.1 ± 6.24	
PLT ($10^3/\mu\text{l}$)	907 ± 184.8	837 ± 242.0	
NEU ($10^3/\mu\text{l}$)	0.38 ± 0.10	0.64 ± 0.17	
LYM ($10^3/\mu\text{l}$)	2.09 ± 0.76	2.19 ± 1.11	
MON ($10^3/\mu\text{l}$)	0.36 ± 0.16	0.26 ± 0.19	
EOSIN ($10^3/\mu\text{l}$)	0.49 ± 0.25	0.35 ± 0.31	
BASO ($10^3/\mu\text{l}$)	0.03 ± 0.03	0.03 ± 0.04	

*Abbreviation : RBC, red blood cells; WBC, white blood cells; PCV, packed cell volume; MVC, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; PLT, platelets; NEU, neutrophils; LYM, lymphocytes; MON, monocytes; EOSIN, eosinophils; BASO, basophils.

($0.64 \times 10^3/\mu\text{l}$)이 대조군($0.38 \times 10^3/\mu\text{l}$)보다 높았다. 립프구에서도 달생탕 투여군($2.19 \times 10^3/\mu\text{l}$)이 대조군($2.09 \times 10^3/\mu\text{l}$)보다 높았지만 유의적인 차이는 보이지 않았다. 단핵구에서는 달생탕 투여군($0.26 \times 10^3/\mu\text{l}$)이 대조군($0.36 \times 10^3/\mu\text{l}$)보다 낮았고 호산구에서도 달생탕 투여군($0.35 \times 10^3/\mu\text{l}$)이 대조군($0.49 \times 10^3/\mu\text{l}$)보다 낮았다. 하지만 호흡기구에서는 두 군 모두 같은 결과가 나타났다.

2) 혈액생화학적 검사

모체의 혈청학적인 실험결과 ALT, AST, BUN, Creatinine을 측정한 결과는 아래 Table 6과 같다. ALT는 달생탕 투여군(45 U/l)이 대조군(39 U/l)보다 약간 높은 수준을 보였으나 SD계 랜드의 정상범위(44±

Table 6. Blood chemistry values in rats orally administered with several herbal medicines during gestational periods

Variables	Groups	Control	Dalsaengtang
ALT (U/l)	39.0 ± 12.4	45.0 ± 14.1	
AST (U/l)	92.0 ± 18.5	117.0 ± 19.7	
BUN (mg/dl)	21.0 ± 2.9	23.0 ± 2.6	
Creatinine (mg/dl)	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.2	

ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; BUN, blood urea nitrogen.

23.9 U/l)에 해당하는 수준이었다. AST는 달생탕 투여군(117 U/l)이 대조군(92 U/l)보다 높은 결과가 나타났는데 정상범위(93 ± 30.3 U/l)에서 벗어나지 않는 결과를 보였다. BUN은 달생탕 투여군(23 mg/dl)이 대조군(21 mg/dl)보다 높은 결과를 보였으나 큰 차이는 없었다. 그리고 두군 모두 정상범위(21 ± 3.9 mg/dl)에 포함되었다. Creatinine 역시 달생탕 투여군(0.9 mg/dl)이 대조군(0.8 mg/dl)보다 약간 높은 결과를 보였으나 비슷한 결과였고 정상범위(0.7 ± 0.13 mg/dl)에 포함되었다. ALT, AST, BUN, Creatinine 모두 달생탕 투여군이 대조군보다 높은 결과를 보였으나 모두 정상범위 이내였고 통계적 차이는 나타나지 않았다.

4. 모체 기능에 관한 지표

부검 후 모체의 난소에서의 황체수와 자궁의 착상된 자리와 그 자리에서 태자의 유무를 확인한 결과를 Table 7에 나타내었다. 황체수는 달생탕 투여군(13.6)이 대조군(12.7)보다 높은 결과를 보였고 착상에서도 달생탕 투여군(12.6)이 대조군(11.2)보다 높았으나 큰 차이는 나지 않았다. 생존태자수는 달생탕 투여군(12.1)이 대조군(11.0)에 비해 더 높았다.

착상을 살펴보면 달생탕 투여군(94.7%)이 대조군(88.4%)보다 높은 결과가 나타났다. 하지만 임신율에서는 달생탕 투여군(95.3%)보다 대조군(98.5%)이 높은 결과가 나타났다. 초기소실율은 달생탕 투여군(5.3%)에 비해 대조군(11.6%)이 높은 결과가 나타났다. 그러므로 한약 투여시 유용한 작용을 갖는 것으로 판단되어진다. 하지만 후기소실율에서는 달생탕 투여군(4.7%)이 대조군(1.5%)보다 높은 결과가 나타난 것으로 보아 임신 유지에는 달생탕 투여와 관계된 것으로 판단되어진다. 암수비율을 살펴보면 대조군에서는 암컷이 많았지

만 달생탕 투여군에서는 수컷의 수가 더 많았다.

5. 태자에 대한 영향

1) 태자체중 및 태자 수

모체에서 자궁을 적출한 후 자궁안의 태자를 관찰한 결과 태자의 체중 및 태자 수는 아래 Fig. 3과 같다. 평균 체중은 달생탕 투여군(4.4 g)이 대조군(4.5 g)보다 높았으나 큰 차이는 보이지 않았다. 태자수에서는 대조군은 수컷보다 암컷이 많았으나 달생탕 투여군은 수컷이 암컷보다 많았다. 그리고 암컷과 수컷을 합하여 봤을 때 대조군(11마리)보다 달생탕 투여군(12마리)이 더 많았으나 큰 차이는 없었다.

2) 태자 기형 발생

임신 20일째 모체를 부검하여 얻은 태자의 외형 및 골격기형검사는 다음과 같다. 외형이상 검사에서 육안적인 이상은 발견되지 않았다. Alizarin red S로 염색한 골격검사에서도 특이한 기형은 관찰되지 않았으나 흥골, 흥추에서 골격의 변이는 다수 관찰되었다.

척추에서의 변이는 경추, 천골, 미추에서는 나타나지 않았고 흥추와 요추에서 다수 관찰되었다. 흥추에서 dumbbell형은 달생탕 투여군(20.0%)이 대조군(14.5%)보다 많은 태자에서 관찰되었다. butterfly형은 달생탕 투

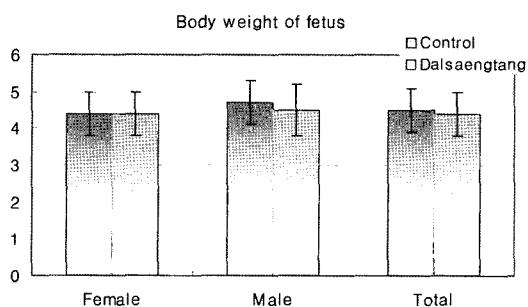


Fig. 3. Body weight of fetuses in the treated and control groups.

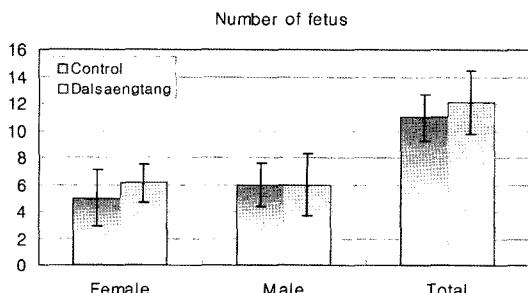


Fig. 4. Number of fetus in the treated and control groups.

Table 7. Effects of herbal medicines on findings at caesarean section of dams

Variables	Groups	Control	Dalsaengtang
No. pregnant animals		11	11
Corpus luteum		12.7 ± 1.7	13.6 ± 2.8
Implantation		11.2 ± 1.8	12.6 ± 2.3
No. live fetuses		11.0 ± 1.7	12.1 ± 2.3
Implantation rate		88.4 ± 12.3	94.7 ± 13.6
Delivery rate		98.5 ± 3.4	95.3 ± 8.4
Early resorption rate		11.6 ± 12.3	5.3 ± 13.6
Late resorption rate		1.5 ± 3.4	4.7 ± 8.4
M/F ratio		0.87	1.20
Male/Female		59/68	66/55

여군(3.6%)에서 대조군(12.7%)보다 적게 나타난 것을 볼 수 있었다. imbalance형은 달생탕 투여군(3.6%)보다 대조군(5.5%)에서 다수 관찰되었으나 많은 차이는 나지 않았다. flat형은 같은 결과(5.5%)가 나타났다. kidney bean형은 달생탕 투여군(20.0%)보다 대조군(34.5%)에서 보다 많은 태자에서 관찰되었다. 그리고 대조군에서는 나타나지 않았지만 달생탕 투여군에서 bipartite형이 3.6% 관찰되었다.

요추에서는 dumbbell, imbalance, flat형은 나타나지 않았고 달생탕 투여군에서만 butterfly형이 1.8% 나타났으며 kidney bean형에서는 달생탕 투여군(10.9%)이 대조군(3.6%)보다 많은 태자에서 관찰되었다.

흉골에서 miss형은 달생탕 투여군(9.1%)이 대조군(3.6%)보다 많은 변이가 관찰되었으나 유의적인 차이는 없었다. hypoplastic형에서도 달생탕 투여군(20.0%)이 대조군(5.5%)보다 많이 관찰되었다. off-center형은 1.8%로 같은 결과가 나타났다.

대조군과 달생탕 투여군 태자의 늑골수는 14개로 변이가 없었다. 그리고 경추, 흉추, 요추, 천골, 미추의 수에서 천추와 미추는 달생탕 투여군(각각 3.9개, 4.3개)이 대조군(각각 3.8개, 4.1개)보다 많았으나 차이는 없었다. 그리고 미추에서 유의성이 있는 것으로 나타났다 ($P<0.01$). 나머지 경추, 흉추, 요추는 동일한 수로 변이가 없었다.

Table 8. Effects of fetal vertebra treated with dalsaengtang

Variables	Groups	
	Control	Dalsaengtang
No. of fetus examined	55	55
Cervical	.	.
Thoracic	dumbell butterfly imbalance flat kidney bean bipartite	11(14.5) ^a 7(12.5) 4(5.5) 3(5.5) 25(34.5) 2(3.6)
Lumber	dumbell butterfly imbalance flat kidney bean	.
Sacral	.	.
Caudal	.	.
Total	53	49

a, Parentheses represent percentage of fetus examined.

Table 9. Effects of fetal sternum and rib treated with Dalsaengtang

Variables	Groups	
	Control	Dalsaengtang
Missing 5th	2(3.6) ^a	5(9.1)
Sternum	Hypoplastic 5th	3(5.5) 11(20.0)
	Off center	2(1.8) 1(1.8)
Rib		14 14

a, Parentheses represent percentage of fetus examined.

Table 10. Number of fetal cervical, thoracic, lumbar, sacral, caudal vertebra treated with Dalsaengtang

Variables	Groups	
	Control	Dalsaengtang
No. of fetus examined	55	55
Cervical	7	7
Thoracic	14	14
Lumbar	6	6
Sacral	3.8 ± 0.2	3.9 ± 0.3
Caudal	4.1 ± 0.4	4.3 ± 0.3*

* : statistically different from control group ($P<0.01$).

IV. 고 칠

여성의 임신기간 중 일어나는 생화학적 생리적 해부학적 적응의 대부분은 수정 이후 시작되어 임신기간 중 유지되며, 분만 수유 후에는 임신전의 상태로 되돌아가게 된다.¹⁵⁾ 따라서 임신 10개월간 태아가 정상적으로 출산하기까지 모체에는 현저한 변화가 일어난다.¹⁶⁾

임신중 생리변화와 태아와의 연관성에 대하여, 고대 한의학 서적^{17~20)}에서는 임신 개월수에 따라 태아를 자라게 하는 경락이 각기 다르다던지, 혈액(血)의 작용, 관련 장기(臟腑)에 대해 다양하고 비교적 자세하게 기록되어 있다.

현대의학적으로 볼 때 임신이 되면, 내분비선은 조직적 변화를 초래함과 함께 기능적으로 현저한 변화를 나타낸다. 특히 임신중에는 태반의 극히 중요한 내분비 기관으로서의 역할을 담당하고 있으며, 여기에서 단백호르몬인 융모성 성선자극호르몬(Human Chorionic Gonadotropin, HCG)과 태반락토젠(Human Placental Lactogen), Steroid Hormone²¹⁾ 난포호르몬과 황체호르몬 등을 생산한다.²⁰⁾

이중 HCG는 주로 초기 임신동안에 황체기능을 유지시키며, 태아의 성분화를 촉진시키는 등의 작용을 하는 것으로, 임부의 뇨중에 다량 배설되기 때문에 임신 진

단법에 응용되고 있다. HCG는 예정월경 폐지 후 10일 이내에 노 중에 나타나기 시작하여 30~60일 사이에 급격히 증가하고 60~70일에 최고에 달하나 이후 점차 감소하여 100~130일에 최저가 되며 그 상태로 임신말기 까지 계속된다.^{15,16)}

또한 황체호르몬은 임신 전에는 내포호르몬에 의해 중심된 자궁내막분비선을 현저하게 발달시켜 착상준비를 위한 절적 변화를 일으키며 임신기엔 배란을 억제하는 등 임신유지에 매우 중요한 작용을 하고 있다.^{15,16)}

임신중의 일상생활 및 정서활동은 임신의 건강에는 물론 태아의 생리작용에 직접, 간접으로 영향을 미치므로 임신중에는 특별한 주의가 요구된다. 한의학에서는 이와 같은 임신중의 여러 가지 주의사항을 태교(胎教)라 하여 정리하였다. 한의학의 부인과 전문서적에 기록되어 있는 태교의 내용은 음식물에 대한 주의(食忌), 심리적 안정(養性情), 일상생활의 주의(起居忌), 약물의 주의(藥忌), 치료상의 주의, 안태법·유산방지법(固胎良法) 등 광범한 내용을 포괄하고 있다.¹⁰⁾

임신중에 섭생(妊娠期攝生)에 관하여 언급된 최초의 한의학 문헌¹⁷⁾에서는 음식, 약물, 생활, 기거, 정서적 측면에서 주의사항에 대한 원칙을 제시하고 있으며, 임신 중에 주의하지 않으면 여러 가지 임산부 질환과 태아의 허약(胎動不安, 小產, 跌撲, 勞氣, 虛弱, 努傷, 藥食環犯, 房室不愼)의 원인이 된다고 하면서 이는 태아의 정상발육과 모체의 건강에 모두 영향을 미친다고 하였다. 또한, ‘임신 3개월에는 형체가 만들어지기 시작하고 아직 정해지지 않으므로 약물과 생활에 주의해야 한다’고 하여 현대의학의 관점과 비슷한 시각을 제시하고 있다.¹⁷⁾

특히 임신중의 약물복용은 태아의 성장발육과 임신유지에 영향을 미쳐서 기형아의 발생원인이 되거나 또는 유산, 조산을 일으킬 위험이 있으므로 약물복용에 신중함을 기해야 한다. 수정으로부터 착상에 이르기까지의 임신 1주 내지 4주까지의 시기는 약물 복용으로 인한 위험성이 높으며 적어도 태반이 완성되는 임신 16주까지는 주의를 요하는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾

임신중 사용되는 한약에 관한 중국의 연구에서 陳²²⁾은 임신중 복용하면 모체와 태아(胎元)에게 영향을 주어 각종 질병을 유발할 수 있는 약물과 음식에 대해 기록하고 있으며, 이중 본초강목²³⁾에서는 227종이 기록되어 있다. 또한 何²⁴⁾는 24종의 문헌에서 447종의 임신 금기약물을, 鄭²⁵⁾은 30종의 문헌에서 450종의 임신금기 약물을 조사 보고하였다.

임신중 치료 상의 주의에 있어서 한의학 고전문헌²⁶⁾에서는 임신중 약물복용에 있어 매우 신중할 것을 기

록하고 있으며, 동시에 유독성 약물복용에 신중을 기해야 함을 말하였고, 朱²⁷⁾은 임신중 치료법에 있어서 금지해야 할 3가지 방법(禁汎, 禁下, 禁利小便)을 언급하였으며, 程²⁸⁾은 임신중 금기약물일지라도 질병치료를 위해서는 투여할 수 있으며 주의하여 사용할 것을 지적하였다.

국내 의학계의 연구에서 선천성 기형의 유발인자와 관련한 국내 논문들을 살펴보면, 최 등¹¹⁾은 선천성 기형아를 분만한 임산부 중 약물을 복용한 산모가 28%였는데, 특히 12.6%가 임신초기에 한약을 복용한 사실을 보고하였고, 김 등⁹⁾은 임신초기에 약물을 복용한 산모 39례(18.5%)에서 기형이 발생하였고, 한약이 22례로 가장 많았다고 하여 임신초기 한약에 의한 선천성 기형의 발생가능성을 보고하였다. 하지만 이러한 연구 결과들은 기형아를 출산한 산모에게 단순히 임신초기에 약물을 복용하였는지 여부와 그 중에서 한약을 복용하였다고 진술한 예를 단순 조사한 것이어서 어떠한 한약이 임신중 기형을 유발하였는지, 다른 관련 요인에 의한 기형 발생이었는데 단지 한약을 복용하여 유산되지 않고 이러한 결과를 가져온 것인지에 대하여는 명확한 조사가 부족하였다. 또한, 이후의 연구결과가 거의 없으며, 한약복용과 선천성 기형아의 원인적 연관성을 규명하는데에 있어서는 근거가 부족한 실정이다. 이러한 국내보고들은 우리나라의 임신부들에게 한약에 대해 지나친 우려를 조장하고 있으며, 임신중 한약복용이 비교적 많은 한국의 현실을 감안할 때 충분한 연구가 진행되어질 필요가 있다고 생각된다.

임신중에 약물을 복용하는 기회는 비임신기 여성과 비교해 볼 때 별 차이가 없거나 오히려 임신이라는 생리적인 현상을 경험하면서 더 많아질 수 있다.²⁹⁾ 또한 최근의 늦은 결혼과 출산연령의 증가는 임신율의 저하와 임신중에 여러 다른 질환의 이환을 증가시킬 수 있으므로 임신중 약물 복용의 기회는 점차 증가될 수 있을 것으로 보인다. 따라서 임산부에게 임신중 약물복용, 특히 한약복용과 관련한 정확한 이해를 바탕으로 한 인식의 전환이 필요할 것이다.³⁰⁾

본 연구는 임신유지, 성장 및 분만과 태아발생 및 그 영향과 관련된 한약재의 효능을 임신 랫드를 이용하여 간접적으로 확인하여 그 결과를 보고자 하였다. 모체의 체중변화에서는 달생탕을 투여한 결과 임신 1일부터 20 일까지의 체중의 변화가 대조군과 달생탕 투여군 모두 증가함을 보였다. 이 결과를 통해 달생탕이 임신 랫드와 태아의 체중증가에 유용한 작용을 갖는 것으로 판단되었다.

모체의 장기 무게를 살펴보면 간, 비장, 신장 좌우

절대증량에서는 차이가 인정되지 않았으며 상대적인 증량에서도 달생탕 투여군이 비장을 제외하고 대조군보다 약간의 증가현상을 보였지만 큰 차이가 나지 않은 것으로 보아 달생탕 투여와 관련된 변화는 아닌 것으로 생각되며, 부검시 이들 장기들에서 육안적 및 조직 병리학적 변화가 인정되지 않았으므로 달생탕에 의한 장기 무개의 변화는 아닌 것으로 생각된다.

혈액분석 결과중 혈액학적 검사에서 달생탕 투여군의 백혈구수가 대조군보다 약간 높았으나 정상범위에서 벗어나지 않았으므로 염증반응이나 면역증강이나 감소등에 영향을 미치지 않았다고 생각된다. 적혈구 및 적혈구 관련지표, 즉 MCV, MCH, MCHC에서 대조군보다 약간 낮은 결과를 보였지만 정상범위 이내이므로 영향을 미치지는 않았다. 혈소판, 림프구, 단핵구, 호산구, 호염기구에서 중성구와 림프구에서 대조군보다 높은 결과가 나타났고 둘은 제외한 나머지는 낮은 결과가 나타났지만 여서 대조군과 투여군간의 차이가 없었고 두 군 모두 정상범위에 존재 하였다.

혈액생화학적 검사에서는 AST와 ALT는 간을 비롯해 장기에 존재하는 아미노산 합성 효소이며, 이는 정상적인 세포 파괴에 의해서도 혈액 중에 일정 수치정도가 존재하나 간과 특정장기가 손상되면 세포가 대량 파괴되고 결국 이러한 효소가 세포 외로 유출되어 이 효소의 수치가 상승하게 된다. AST는 간, 심근, 골격근, 적혈구에 많이 존재하기 때문에 심근경색, 용혈 등을 진단하는데 이용되고 ALT는 주로 간에 분포하기 때문에 간진환의 중요한 지표가 된다. 본 연구에서 ALT는 달생탕 투여군이 높았으며 AST 역시 달생탕 투여군이 대조군보다 높은 결과를 나타냈으나 정상범위에 속하여 큰 의의는 없었다.

BUN은 혈중 요소에 포함된 질소의 양으로서, 신장기능과 수분대사 등을 반영한다. BUN의 증가는 신기능장애, 결식, 단백질 과대섭취 등을 의심하며, 감소시에는 간부전 또는 저단백을 의심하게 된다.³¹⁾ 본 연구에서는 유의적인 차이가 나타나지 않았으므로 역시 큰 의의는 없었다.

Creatinine은 뇌중으로 배설되는 대사 부산물의 일종으로 신장기능을 반영한다. 증가시에는 근이영양증, 다발성 근염, 갑상선 기능항진증을 의심하며, 감소시에는 간장애, 갑상선 기능저하증 등을 의심할 수 있다. 하지만 대조군과 투여군간의 차이가 없으므로 큰 의학적인 의의는 없다고 할 수 있었다.

모체의 황체수, 착상수, 착상율, 임신율, 초기소실율, 후기소실율, 출산자 수, 출산자 성비등은 임신율과 초기소실율을 제외하고 대체로 대조군보다 보생탕 투여

군에서 약간 높은 결과가 나타났으나 큰 차이는 나지 않았다. 그러므로 달생탕은 독성에 있어서 모체와 태자에 비교적 안전할 것으로 생각되어지나, 달생탕의 생식 독성에 대한 자료가 많지 않아 안전성을 결론짓기 어려우며, 더 많은 실험과 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다. 그리고 초기소실율에서 대조군 보다 낮은 결과가 나타난 것으로 보아 임신유지에는 좋은 영향을 미치는 것으로 생각된다. 또 성비에서도 대조군과 달리 달생탕 투여군은 암컷의 수가 수컷의 수보다 많았다. 이는 한약이 투약되었을 때 이들 약물이 배란시기 또는 배란직후에 난자난구세포 복합체(ooctye-cumulus complex) 주위의 환경을 변화시켜 수정장소인 나팔관 팽대부에 도달되는 정자 중에서 Y-염색체를 지닌 정자의 운동성 또는 생존성을 증진시키는 것으로 생각할 수도 있으나, 실제 임상에서 달생탕을 투여하는 시기는 임신 말기에 수월한 출산을 목표로 투여되는 것을 감안한다면,³²⁾ 현재 실험결과로는 설명하기 어려운 결과였다.

마지막으로 태자에 대한 영향을 살펴보면 우선 태자의 체중과 태자수에서 보면 대조군 보다 달생탕 투여군에서 약간 높았으나 유의한 체중 및 중체량의 변화가 관찰되지 않았다. 태자의 기형발생에서는 육안적인 이상은 발견되지 않았다. 골격검사에서도 특이한 기형은 관찰되지 않았다. 하지만 흉골, 흉추에서 골격의 변이는 다수 관찰되었다.

척추에서의 변이는 특히 흉추와 요추에서 관찰되었고 달생탕 투여군보다 대조군이 더 많이 관찰되었으나 큰 차이는 없었다. 그리고 흉골에서는 대조군보다 달생탕 투여군에서 많은 변이가 관찰되었으나 역시 큰 차이는 없었다. 그리고 천추와 미추의 수에서 대조군보다 약간 증가하였으나 큰 차이는 나지 않았다. 그러나 미추에서 유의성이 나타났다($P<0.01$). 그러나 대조군보다 미추의 수가 증가하였기 때문에 나쁜 영향을 주지 않은 것으로 생각된다. 그리고 다른 늑골이나 경추, 흉추, 요추에서는 변이가 없었다.

이상에서 달생탕 투여는 임신 모체의 체중 및 중체량의 증가를 촉진시키는 것으로 관찰되었으나, 기타 다른 모체 기능에 관한 지표, 즉 황체수, 착상수, 착상율, 임신율, 초기소실율, 후기소실율 등에 영향을 주지 않는 점과 차세대 동물에 대한 검사에서 이상 소견이 관찰되지 않은 점으로 미루어 달생탕 투여는 랫드의 모체와 태자에 독성을 나타내지 않는 것으로 생각된다.

본 연구는 이러한 임신중 한약의 안전성을 입증하는 연구이며, 향후에도 이상의 결과와 국제적 연구 경향을 참고하여 임신중 한약의 안정성과 효과의 입증을 위한

지속적인 실험연구와 임상 보고들이 이루어져야 할 것으로 여겨진다.

VI. 결 론

본 실험은 임신중에 임산부와 태아의 건강을 위한 한약처방인 보생탕의 안전성 평가의 일환으로 이를 임신 랫드에 투여했을 때 랫드의 임신, 착상, 유산, 임신유지 및 출산에 이르는 변화를 관찰함으로서 임신중 태아의 발생과 그 영향 그리고 임신유지 및 분만에 영향을 알아보기 위해 실시하였다. 그 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 모체의 체중변화에서는 7일 이후로 대조군이 달생탕 투여군보다 높은 증가율을 보였으나 전체적으로 모두 증가현상을 보였으며 달생탕 투여로 인한 체중감소는 없었다.

2. 모체의 장기무게에서는 절대증량에서 대조군이 달생탕 투여군보다 높은 결과를 보였지만 차이는 없었다. 상대증량에서 간과 신장 좌우는 달생탕 투여군이 대조군보다 높은 결과가 나타났고 비장에서는 대조군이 높은 결과를 보였으나 차이는 없었다. 그리고 유의성도 나타나지 않았다.

3. 혈액분석결과 백혈구, 적혈구, 중성구, 립프구에서 만 대조군보다 높은 결과를 보였고 나머지 적혈구 관련지표(MCV, MCH, MCHC), 혼모글로빈, 혈소판, 호산구, 호염기구, 단핵구등은 대조군보다 낮은 결과가 나타났다. 그리고 AST, ALT, BUN, Creatinine에서는 대조군보다 모두 높은 결과였지만 역시 차이는 없었다.

4. 모체의 황체수, 착상수, 착상을, 임신율, 초기소실율, 후기소실율, 출산자 수, 출산자의 성비를 보면 대조군보다 달생탕 투여군에서 약간 높은 결과를 보였으나 큰 차이는 없었다.

그리고 특히 초기소실율에서는 대조군보다 달생탕 투여군이 높은 결과를 보였다는 점에서 보생탕이 착상이나 임신유지에 유용한 영향이 있었다는 것을 볼 수 있었다. 성비에서도 대조군과 달리 암컷보다 수컷의 수가 많았다.

5. 태자에 대한 영향을 살펴본 결과 태자의 체중과 태자 수에서 유의적인 차이는 없었다. 그리고 태자 기형발생에서는 외형적인 기형은 관찰되지 않았고 골격검사에서도 관찰되지 않았다. 그러나 흉추와 흉골에서 변이가 다수 관찰되었다. 흉추, 흉골 모두 달생탕 투여군이 대조군보다 많은 태자에서 관찰되었으나 차이는 없었다. 그리고 천골과 미추에서는 수의 차이가 관찰되었으나 차이는 없었고 미추에서는 유의성이 나타났다.

(P<0.01). 그리고 늑골과 경추, 흉추, 요추는 그 수가 일정했다.

이상의 연구결과를 종합하여 볼 때 달생탕 투여는 임신 모체와 태자의 체중증가를 촉진시키는 것으로 관찰되어 달생탕이 체중증가에 도움이 되는 것을 알 수 있었고, 기타 다른 모체 기능에 관한 지표, 즉 황체수, 착상수, 착상을, 임신율, 초기소실율, 후기소실율 등을 영향을 주지 않는 점과 차세대에 대한 검사에서 골격변이는 관찰되었으나 대조군과 차이는 없었고 외형 기형과 골격 기형이 관찰되지 않은 점에서 보생탕이 모체와 태자에게 부작용이 없는 것을 알 수 있었다.

참고문헌

- Anonymous Program Profile : International Liaison Brings Global Vision to OAM. Complementary and Alternative Medicine at the NIH, 3, 3, 1996.
- Pittler, M. H. and Ernst, E. : Systematic review : Hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 18, 451-471, 2003.
- 신현규 : 한약 및 한약제제 관리와 연구개발 정책 방향에 관한 연구. 대한한의학회지, 21(2), 14-24, 2000.
- 김영석, 노진환, 문상관, 조기호, 배형섭, 이경섭 : 한약의 장기투여가 간손상에 미치는 영향. 경희의학, 15, 71-77, 1999.
- 김영철 : 인진청간탕의 안전성에 관한 연구. 경희대학교 박사학위논문, 1996.
- 이선동, 이용숙, 방형애 : 흰쥐에서 아급성 연독성에 대한 감두탕의 예방효과에 관한 연구. 한국환경보건학회지, 20(1), 47-54, 1994.
- 강상훈, 이상순, 조승연, 정영삼 : 인체 환경연구를 위한 한약재, 작업장 공기 및 모발의 원소분석. 한국환경보건학회지, 28(3), 64-71, 2002.
- 박해모, 최경호, 정진용, 이선동 : 한약재 복용으로 인한 금속 섭취량 추정 및 위해성 평가연구. 한국환경보건학회지, 32(2), 186-191, 2006.
- 김동현, 김남재, 장준복, 송병기 : 한약이 임신중 태아에 미치는 영향(II)- 한약이 돌연변이원성과 염색체 이상에 미치는 영향. 대한한의학회지, 20, 321-327, 1999.
- 송병기 : 한방부인과학(재판). 행림출판. 서울. 282-285, 1994.
- 최진주, 전영실, 김종일, 우복희, 강신명 : 선천성기형 10년 6개월 연구. 대한산부인과학회지, 21(12), 1025-1035, 1978.
- 양영호, 손인숙, 송찬호 : 선천성기형에 대한 임상적 고찰. 대한산부인과학회지, 36(7), 2294-2298, 1993.
- Hayes, A. W. : Principles and Methods of Toxicology, 2nd, 3rd eds., Raven Press, New York, 1990.
- 黃聖熹 : A study on the Estrogenicity and Reproductive Toxicity by Single or Combined Treatment of Bisphenol A and/or Benzyl Butyl Phthalate During Gestation and Lactation Period in Rats. 서울대학교. 2001.

15. 대한산부인과학회. 부인과학(3판). 도서출판 칼빈서적, 서울, 599, 1997.
16. 대한산부인과학회. 산과학, 칼빈서적, 서울, 121, 1997.
17. 巢元方 : 諸病源候論校釋, 人民衛生出版社, 北京, 1143-1152, 1982.
18. 張介賓 : 景岳全書(上冊), 上海科學技術出版社, 上海, 657-658, 1959.
19. 唐容川 : 血證論, 上海人民衛生出版社, 上海, 94-95, 1977.
20. 武之望 : 濟陰綱目, 大成出版社, 서울, 234-237, 1990.
21. 최유덕 : 임상산과학, 현대의학서적사, 서울, 88-94, 2001
22. 陣自明 : 校注婦人良方, 江西人民出版社, 南昌, 220, 234-236, 1983.
23. 季時珍 : 本草綱目, 人民衛生出版社, 北京, 883-887, 1977.
24. 何時希 : 本草求真, 學林出版社, 臺北, 46-48, 89-91, 1985.
25. 정진탁 : 임신중 금기약물에 관한 문현적 조사. 대한한방부인과학회지, 1(1), 32-39, 1987.
26. 王琦外 : 素問今釋. 成輔社. 서울, 391, 1981.
27. 朱襄亨 : 胎產秘要, 江蘇城 古籍珍本叢刊, 71-72, 119, 1989.
28. 程國彰. 醫學心悟. 台北:旋風出版社. 238, 1970.
29. 김경수 : 1차 의료에서 임신중 약물복용에 대한 상담. 가정의학회지, 24, 11-18, 2003.
30. 신규원 : 다용 한약처방투여가 흰쥐의 신장 기능에 미치는 영향. -십전대보탕, 보중익기탕, 오적산 및 육미지황탕을 중심으로-. 상지대학교 대학원. 2005.
31. 최민선, 김동일 : 임신중 치료목적으로 한약을 복용한 환자에 대한 실태분석 및 치료에 대한 만족도 조사. 대한한방부인과학회지, 18, 127-138, 2005.
32. 정형민, 차수경, 임정무, 신태은, 박찬, 장준복, 이경섭, 송병기 : 애엽, 지각, 아교주 및 목향의 투여가 임신중 생쥐의 생식능력에 미치는 효과. 경희의학, 16(2), 182-189, 2000.