

안태음이 임신랫드와 태자에 미치는 영향

김창석 · 박해모 · 이선동 · 이장우* · 김판기* · 신현태†
상지대학교 한의과대학 예방의학교실, *용인대학교 산업환경보건학과
(2007. 7. 10. 접수/2007. 8. 15. 채택)

The Effects of the Administration on Oriental Medicine, Antaeum, in the Pregnant Rat and Their Fetuses

Chang-Seok Kim · Hae-Mo Park · Sun-Dong Lee · Jang-Woo Lee* ·
Pan-Gyi Kim* · Heon-Tae Shin†

Department of Preventive Medicine, College of Traditional Korean Medicine, SangJi University,
Woosan-Dong, Wonju-Si, Kangwon-Do, 220-702, Korea

*Department Occupational & Environmental Health, Yongin University, Kyonggi-Do, 449-714, Korea

(Received July 10, 2007/Accepted August 15, 2007)

ABSTRACT

This study have a object to found out the effects of oriental herb medicine, Antaeum, to dams of rats and their offsprings. The Antaeum was gavaged to female Sprague-Dawley rats at a dose of 5 mg/kg/day for 3 weeks during gestation periods. Dams of rat were sacrificed at 20th day of gestation, and were observed major internal and reproductive organs. Approximately live fetuses in the 20th days of gestation were selected randomly and examined with stereo microscopes. Others offsprings were fixed with 95% ethanol for skeletal examinations. The fixed fetuses were stained with alcian blue and alizarin red S to observe skeletal variations or malformations. Maternal body weight of Antaeum treated dams have a tendency of increasing compared with control dams. There were no significant difference in internal and reproductive organs of weight or findings. The splenic organ relative weight of treated dams were decreased compared with the control significantly ($p < 0.05$). 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 in the Antaeum treated group showed lower early resorption rate than that of the control dams. Fetal body weight and number of fetus a dam at Antaeum treated group were higher than that of control group. The fetuses of dams treated with Antaeum didn't induced external malformations. Vertebral and sternal variations were observed in Antaeum group, but compared with the control, those variations were not significant. The ossification numbers of rib, cervical, thoracic, and lumber were normal. Fetuses treated with Antaeum to the dams showed no significant difference in the number of caudal vertebra ($P > 0.01$). From these results, it can be concluded that Antaeum showed no toxicity effects on maternal side especially on body weight, early resorption rate, and number of live fetuses. Also there were no significant changes on maternal organ weights except spleen, hematological data, reproductive organs. Although skeletal variations were examined at vertebra and sternum, this Antaeum could not induced significant changes in bone malformation.

Keywords : Antaeum, oriental medicine, dams, implantation rate, early resorption rate, late resorption rate, variation, malformation

I. 서 론

한약은 천연물이 대부분으로 약성이 비교적 화평하고

안전하여 용량의 폭이 비교적 넓게 적용되어 수천년에 걸쳐 인류가 이용하여 왔으며, 한약의 의학적 효과 때문에 현재에도 계속 사용하고 있다.^{1,2)} WHO에 의하면 전세계 인구의 65~85%가 그들의 1차 보건의료로 사용하고 있는 것으로 조사³⁾되었으며 미국인을 대상으로 한 조사에서도 응답자의 34%가 전년도에 한가지의 비정통의학(unconventional medicine, 서양의학이외의 의학)

†Corresponding author: Heon Tae Shin, Department of Preventive Medicine, College of Traditional Korean Medicine, SangJi University
Tel: 82-33-730-0665, Fax: 82-33-738-7825
E-mail : goodomd@hotmail.com

을 사용한 것³⁾으로 나타났다. 이처럼 각 나라의 전통의학은 세계인들에게 매우 중요한 의료로써 공헌하고 있으며 이런 경향은 앞으로 더욱 지속될 것으로 예상된다.⁴⁾ 전통의학의 치료방법은 한약, 침구, 요가, 추나등 여러 가지 수단들이 있지만 이 중에서도 한약은 가장 중요하고 이용률이 높은 치료방법이다. 이러한 한약은 한가지 특정 성분만을 분리하지 않고 탕, 환, 산 등의 제형변화가 있을 뿐 약물 전체를 사용한다. 따라서 단일 물질에 의한 독성여부는 확인하기 어려우며, 오랫동안 경험적으로 안전성에 대한 검증이 이루어졌다고 생각하여 독성 문제에 관한 문제가 없는 것으로 판단되고 있다.^{5,6)}

하지만, 임신 중의 약물 복용은 태아의 성장발육과 임신유지에 여러 가지 형태의 영향을 미쳐서 기형아의 발생 원인이 되거나 또는 유·조산을 일으킬 위험이 있다. 특히 최근 임신중의 환경인자나, 약물복용에 따른 기형아 출산에 대한 보고가 늘어남에 따라 임신 중의 환경이나 치료에 신중을 기하며 기형아 출산원인에 대한 연구⁷⁾가 행하여지고 있는데, 이중 임신 초기에 한약을 복용한 경우 기형아 발생률이 높았다는 보고^{8,9)}가 있어 한약재의 임신 중 사용의 안전성에 대한 과학적으로 확인이 필요한 실정이다.

임신병은 임신 기간에 발생하여 임신과 관계가 있는 질병을 말하는데 특히 임신에서 흔히 볼 수 있는 임신병은 임신오조, 임신복통, 태루, 태동불안, 임신부종, 임신현훈, 임신소변불통, 임신변비, 임신요통 등이 있다.¹⁰⁾ 임신병의 원인은 한의학적으로 신허, 비허, 간울, 기혈허약 등으로 나누어 볼 수 있으며 임신부가 평소 선천적으로 체력이 부족하고, 영양이 부족하거나, 감염등에 의해 많이 발생하게 된다. 이외에 외상, 수술, 약물중독 등의 원인으로 임신병이 발생하기도 한다.¹¹⁾ 따라서, 임신으로 인해서 경중의 차이는 있으나 임신부는 많은 불편한 증상을 겪고 있으며 그 영향은 그대로 태아에게 전해져 그 정도가 심해지는 경우엔 바람직하지 못한 결과를 초래할 수도 있다. 따라서 적극적이면서도 태아(胎元)를 손상시키지 않는 적당한 조치가 필요하다.

임산부에게 사용되는 처방을 동의보감에서 살펴보면,¹²⁾ 동의보감에 수록된 처방중, 임신부 질환에 활용되고 있는 것은 이진탕, 백출산, 보생탕 등 약 80여종이었고, 그 처방을 구성하는 약물은 사인, 반하, 진피 등 100여종이었다.¹³⁾ 또 임신 중 사용되는 한약에 관한 중국의 연구에서 武¹⁴⁾은 임신 중 복용하면 모체와 태아(胎元)에게 영향을 주어 각종 질병을 유발할 수 있는 약물과 음식에 대해 기록하고 있으며, 이중 본초강목¹⁵⁾에 가장 많은 약물 종류인 227종이 기록되어 있다. 또

한 何¹⁶⁾는 24종의 문헌에서 447종의 임신금기약물을, 鄭¹⁷⁾은 30종의 문헌에서 450종의 임신금기약물을 조사 보고 하였다. 이와 같이 임신과 관련하여 환자에게 투여되는 한약재는 많이 보고되어 있고 실제로 환자에게 처방되고 있지만 이를 과학적 안전성을 입증하고자 하는 연구는 많지 않다.

따라서 본 실험은 임신유지, 성장 및 분만과 태아발생 및 그 영향과 관련된 한약재의 효능을 임신 랫드를 이용하여 간접적으로 확인하기 위해 임신 중에 복용 될 수 있는 한약처방인 안태음을 선정하였으며, 안태음을 랫드의 임신기간에 투여한 후 수정, 착상, 임신유지 및 태자의 발생에 이르는 변화를 관찰함으로써 모체의 임신 및 임신유지 그리고 임신기간 중 태아의 발생과 태아에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험동물

실험에 사용된 동물은 Sprague-Dawley계 랫드로써, 8주령의 동물을 한림실험동물연구소로부터 구입하였으며, 1주간의 순화기간을 거쳐 건강하다고 판단되는 동물을 실험에 사용하였다. 사육실은 온도 23±2°C, 상대습도 55±7°C 이내로 조절하였고, 광 주기는 약 12시간 비율로 인공조명(점등: 오전 8시, 소등: 오후 8시)이 적용되는 시설에서 수행하였다. 동물 사육상자는 폴리 카보네이트가 사용되었으며, 실험기간동안 펠릿사료와 증류수를 자유로이 섭취케 하였다.^{18,19)} 실험기간 동안 사용된 사료조성은 Table 1과 같다.

Table 1. Composition of animal feed used in this experiment

Ingredients	%
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

2. 실험방법

1) 임신동물의 획득

성성숙된 숫컷랫드 1마리를 사육상자에 넣고 충분히 적응시킨 후 성성숙이 이루어진 암컷 랫드를 오후 7~8시에 합사시켰다. 다음날 아침 9시 이전에 합사한

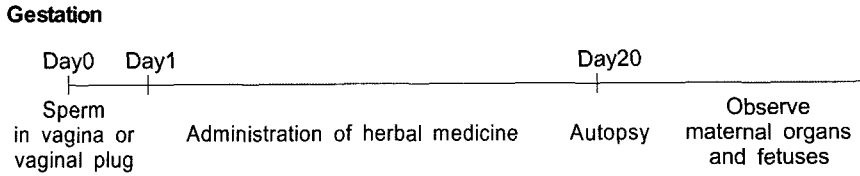


Fig. 1. Schematic diagram depicting the experimental procedure.

암컷 랫드의 질 도말표본을 제작하여 정자의 유무로써 임신 여부를 확인하였다.²⁰⁾ 질전(vaginal plug)을 확인하였거나, 질내에 정자가 확인된 암컷을 임신 0일로 하고, 이 때의 체중을 기준으로 군을 구분하였다. 분리된 군의 동물에게 한약을 임신기간(임신 1일~20일)까지 경구투여하였고, 임신 20일에 모체를 부검하여 각 장기를 관찰하였고, 자궁을 적출하여 태자를 관찰하였다.

2) 실험군 구성

임신이 확인된 동물은 체중을 측정 후 평균체중이 근사하도록 대조군과 안태음 투여군으로 구분하였고 tail-marking법으로 표시하여 각 군에 11마리씩 총 22마리를 배정하여 실험에 사용하였다.²¹⁾

Table 2. Animal allocations of pregnant rats orally administered herbal medicines

Group	No. of Dams	Dose (mg/kg bw)	Route
Control	11	5	oral
Antaeum	11	5	oral
Total	33		

3) 시험물질 제조

안태음 처방 (Table 3에 제시) 1제분량을 (15일 복용분) 위생적인 1회용 부직포(성분: 폴리프로필렌, 100%, 제작사: 유한캠벌리)에 담은 후 이것을 당체를 조제하기 위한 한약 전기약탕기(미광산업, 한국 2001년

제작, 정격전압: 220 V, 정격소비전력: 1800 W)에 물 5500 cc와 함께 100°C 정도로 2시간을 가열하였다. 이렇게 최종적으로 추출된 한약 전탕액 3000 cc를 실험원액으로 사용하였으며, 인체 1일 투여량(60 kg)을 기준으로 실험동물의 체중에 따라 투여하였다. 시험물질은 냉장상태로 보관하였고, 투여 30분전에 밀봉 pouch를 개봉하여 실험에 사용하였다.

4) 시험물질의 투여와 체중, 장기중량 측정

임신 기간 동안 투여용량 결정을 위하여 체중은 일주일에 두 번 측정하였고, 이를 바탕으로 실험동물의 임신 1일부터 임신 20일까지 경구준대를 사용하여 하루에 한번 한약 5 mg/kg을 경구투여 하였다.²²⁾ 실험동물은 부검 직전에 최종 체중을 측정하였고 경추 탈구하여 안락사시킨 후에 부검하였으며, 방혈치사하게 한 후 모든 장기에 대하여 육안소견을 관찰하였다. 모체장기로써 간장, 비장, 신장과 생식기관인 자궁의 무게를 측정하였다. 각 장기 중량은 측정치(g)와 상대적 중량비를 천분율(‰)로 표시하였다.

5) 혈액분석

(1) 혈액학적 검사

모체를 안락사한 후 심장 혹은 하대정맥에서 채혈하였다. 혈액은 EDTA-Na로 항응고처리하고 자동혈구계산기(Technicon 사의 H1 system)를 이용하여 백혈구수(white blood cell, 이하 WBC), 적혈구수(red blood cell, 이하 RBC), 혈색소량(hemoglobin, 이하 HGB), 적혈구용적(packaged cell volume, 이하 PCV), 평균적혈

Table 3. Prescription of Antaeum used in the experiment : herbal names, scientific names and dose

Herbal names	Scientific names	Dose(g)
Paeoniae Radix Alba.	<i>Raeonia lactiflora Pallis</i>	7.5
Scutellariae Radix.	<i>Scutellaria baicalensis Georgi</i>	3.75
Angelicae gigantis Radix.	<i>Angelicae sinensis.</i>	3.75
Paeoniae Radix Alba.	<i>Raeonia lactiflora Pallis</i>	3.75
Rehmanniae Radix Preparat.	<i>Rehmannia glutinosa Libosch</i>	3.75
Amomi Semen.	<i>Amomum villosum Lour.</i>	3.75
Aurantii nobilis Pericarpium.	<i>Citrus unshiu Markovich</i>	3.75
Cnidii Rhizoma.	<i>Cnidium officinale Makino</i>	3
Perillae Herba.	<i>Perilla frutescens(L.) Britt</i>	3
Glycyrrhizae Radix.	<i>Glycyrrhiza uralensis FISCH.</i>	1.5

구용적(mean corpuscular volume, 이하 MCV), 평균적 혈구색소량(mean corpuscular hemoglobin, 이하 MCH), 평균적혈구혈색소농도(mean corpuscular hemoglobin concentration, 이하 MCHC), 혈소판수(platelet, 이하 PLT), 임파구(lymphocyte), 호중구(neutrophil), 단구(monocyte), 호산구(eosinophil), 호염기구(basophil) 등을 측정하였다.

(2) 혈액생화학적 검사

혈액을 냉장고에 2시간 방치한 후 원심분리 (4000 rpm, 15 min)하여 상층액인 혈청을 취하였다. 혈청은 자동 혈청생화학 분석기(Technicon 사의 RA-XT)를 이용하여 혈청내 Alanine aminotransferase(이하 ALT), Aspartate aminotransferase(이하 AST), Creatinine, Blood Urea Nitrogen(이하 BUN)을 분석하였다.

6) 임신율, 착상율, 소실율 및 성비의 계산

안태음을 20일간 투여한 모체의 난소에서 황체수를 확인하였고, 자궁의 착상된 자릿수와 그 자리에서의 태자 유무를 확인하였다. 착상율, 임신율, 초기소실율, 후기소실율 등을 계산하였고, 태자의 성을 구분하여 성비를 구하였다.

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

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

$$3) \text{ Early resorption rate (\%)} = \frac{\text{No. of corpus luteum} - \text{No. of implantation site}}{\text{No. of corpus luteum}} \times 100$$

$$4) \text{ Late resorption rate(\%)} = \frac{\text{No. of implantation site} - \text{No. of live fetuses}}{\text{No. of implantation}} \times 100$$

$$5) \text{ M/F ratio} = \frac{\text{No. of male}}{\text{No. of female}} \times 100$$

7) 기형 검사

임신 20일의 모체에서 자궁을 열어 살아 있는 태자의 외형이상을 관찰하였다. 태반을 제거하고 성별, 무게와 외형기형을 관찰하였다. 장기가 제거된 태자는 증류수로 수세하고 약 70°C의 수조에 담겨 피부를 제거하였다. 피부를 벗긴 태자의 과잉수분을 제거하고 스펀시엔 접에 넣은 후 에탄올을 부어 태자가 충분히 잠길 정도로 방치하여 염색하였다. 약 20시간이 지난 후

알시안 블루 용액을 버리고 에탄올을 부어 약 7.5시간 방치한후 에탄올을 버리고 1.0%의 수산화칼륨(KOH) 용액을 태자가 잠길 만큼 부었다. 17시간 후 수산화 칼륨 용액을 버리고 알리자린 레드 에스(alizarine red S) 용액을 부어 잘 흔들어 염색하였다. 그리고 약 4시간 후 알리자린 레드 에스 용액을 버리고 70% 에탄올과 글리세린을 5:5로 혼합한 용액에 저장하고 4시간 후부터 입체현미경하에서 대조군과 투여군 간의 골격기형의 차이를 비교하였다.^{23,24)}

8) 분석방법

수집된 자료들은 엑셀 프로그램을 이용하여 모체의 장기중량, 임신율, 착상율, 초기소실율, 후기소실율, 혈액학적 및 혈액생화학적검사 등을 평균과 표준오차로 표시하였고, ANOVA와 T-Test를 이용하여 분석하였다. 그룹간의 유의성(P<0.05, P<0.01)을 표시하였다.²⁵⁾

III. 결 과

1. 임신 동물에 미친 영향

1) 모체의 임신기간 중 체중변화

임신한 모체에게 안태음을 매일 1회 5 ml/kg으로 투여한 군에서 임신 1일부터 20일까지 체중변화를 그림 2에 나타내었다. 체중은 모든 군에서 임신 일수의 진행에 따라 증가하는 경향을 나타내었다. 증체량을 살펴보면 임신 1일부터 7일까지 대조군은 5.5%, 안태음 투여군은 9.4% 증가하였고, 임신 14일은 대조군과 안태음 투여군이 각각 11.6%, 13.4% 증가하였다. 임신 20일 부검전 체중을 측정한 결과 대조군 23.3%, 안태음 투여군 20.0% 증가하였다. 임신 1일에서 20일 부검 전까지의 모체의 체중증가가 안태음 투여군이 대조군보다 높았고 안태음 투여로 인한 체중감소가 나타나지 않은

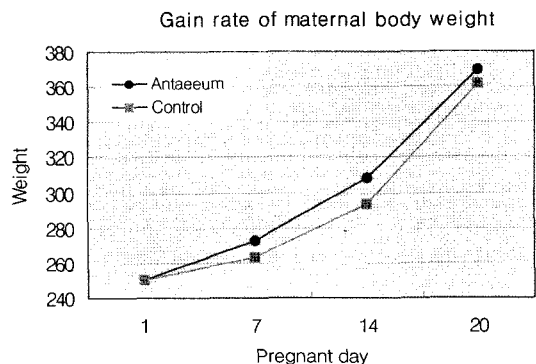


Fig. 2. Body weight gain of dams in the Antaeum treated and control groups during gestational periods.

것으로 보아, 한약투여가 체중증가와 관련이 있는 것으로 판단되나, 통계적으로 유의하진 않았다.

2) 모체의 주요 장기무게

대조군과 안태음 투여군의 모체 부검 후 장기무게는 아래 Table 4와 같다. 절대중량에서 간은 대조군(12.5 g)보다 안태음 투여군(12.6 g)에서 약간 높았으나 유의한 차이는 없었고, 비장과 신장은 대조군(비장: 0.7 g, 신장 좌,우: 0.9 g)이 안태음 투여군(비장: 0.6 g, 신장 좌,우: 0.8 g)보다 높았으나 역시 유의한 차이는 없었다.

절대중량을 체중에 대한 천분율로 나타낸 상대중량에서 간은 대조군과 안태음 투여군 모두 34.7 g으로 같은 결과를 나타내었고, 비장은 대조군(2.1 g)보다 안태음 투여군(1.7 g)이 유의하게 낮았다($P<0.05$). 좌우 신장을 관찰한 결과 대조군(좌: 2.4 g, 우: 2.5 g)이 안태음 투여군(좌: 2.3 g, 우: 2.2 g)보다 높은 결과가 나타났고 신장좌측이 유의하게 낮았다($P<0.05$).

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

Groups	Control	Antaeum
Liver	12.5 ± 1.0	12.6 ± 1.1
(%oB.W)	34.7 ± 2.5	34.7 ± 1.8
Spleen	0.7 ± 0.2	0.6 ± 0.1
(%oB.W)	2.1 ± 0.4	1.7 ± 0.4*
Kidney(Rt)	0.9 ± 0.2	0.8 ± 0.2
(%oB.W)	2.5 ± 0.3	2.2 ± 0.2
Kidney(Lt)	0.9 ± 0.1	0.8 ± 0.1
(%oB.W)	2.4 ± 0.3	2.3 ± 0.4

* : statistically different from control group ($P<0.05$)

3) 혈액분석 결과

(1) 혈액학적 검사

임신기간 중 안태음을 투여한 모체의 혈액학적 검사 결과는 Table 5와 같다. 혈액학적 검사결과 투여군과 대조군간에 통계적인 유의성과 함께 혈액학적 정상범위 내에 속하는지 여부를 동시에 확인하였다.

백혈구에서 대조군($8.2 \times 10^3/\mu$)이 안태음 투여군($8.0 \times 10^3/\mu$)보다 높은 결과가 나타났으나, 모두 정상범위($8.6 \pm 2.69 \times 10^3/\mu$)였다. 적혈구는 대조군($7.6 \times 10^6/\mu$)과 안태음 투여군($7.6 \times 10^6/\mu$)에서 같은 결과를 보였고, 역시 정상범위($7.27 \pm 0.513 \times 10^6/\mu$)에 속하였다. 헤모글로빈은 대조군(14.3 g/dl)과 안태음 투여군(14.8 g/dl)간에 유의한 차이는 없었으며 정상범위(14.3 ± 0.83 g/dl)에 있었다. PCV는 대조군(42.6%)보다 안태음 투여군(43.5%)이 약간 높은 결과를 보였으나, 모두 정상범위($45 \pm 3\%$)

이내였다. MCV에서는 대조군(51.6 fl)보다 안태음 투여군(52.8 fl)이 약간 높았으나 큰 차이가 없었고, 역시 정상범위(52.6 ± 2.27 fl)에 속하였다. MCH에서도 대조군(17.4 pg)보다 안태음 투여군(18 pg)인 약간 높았으나 모두 정상범위($16.7 \sim 21.0$ pg)에 포함되었다. MCHC는 대조군(36.6 g/dl)이 안태음 투여군(35.1 g/dl)보다 높은 결과를 보였으며 두 군 모두 정상범위(37.6 ± 1.0 g/dl)내에 속하였다. 혈소판은 대조군($907 \times 10^3/\mu$)이 안태음 투여군($834 \times 10^3/\mu$)보다 높았으나, 모두 정상범위($882 \pm 116 \times 10^3/\mu$) 내에 분포하였다. 중성구에서는 대조군($0.38 \times 10^3/\mu$)보다 안태음 투여군($0.56 \times 10^3/\mu$)이 높은 결과를 보였다($p<0.05$) 림프구에서는 대조군($2.09 \times 10^3/\mu$)이 안태음 투여군($2.05 \times 10^3/\mu$)과 차이가 없었고, 단핵구는 대조군($0.36 \times 10^3/\mu$)이 안태음 투여군($0.29 \times 10^3/\mu$)보다 높게 나타났다($p<0.05$). 호산구에서 대조군($0.49 \times 10^3/\mu$)이 안태음 투여군($0.35 \times 10^3/\mu$)과 큰 차이가 없었다. 호염기구에서는 대조군($0.03 \times 10^3/\mu$)과 안태음 투여군($0.02 \times 10^3/\mu$) 사이에 큰 차이는 없었고 통계적 유의성도 나타나지 않았다.

Table 5. Hematological values in pregnant rat orally administered with Antaeum during gestational periods

Groups	Control (n=11)	Antaeum (n=11)
WBC ($10^3/ml$)	8.2 ± 1.61	8.0 ± 1.27
RBC ($10^6/ml$)	7.6 ± 2.11	7.6 ± 1.91
HGB (g/dl)	14.3 ± 3.82	14.8 ± 4.74
PCV (%)	42.6 ± 3.51	43.5 ± 2.51
MCV (fl)	51.6 ± 2.82	52.8 ± 2.05
MCH (pg)	17.4 ± 1.72	18.0 ± 2.12
MCHC (g/dl)	36.6 ± 5.62	35.1 ± 5.22
PLT ($10^3/ml$)	907 ± 185	834 ± 255
NEU ($10^3/ml$)	0.38 ± 0.104	0.56 ± 0.149
LYM ($10^3/ml$)	2.09 ± 0.760	2.05 ± 0.865
MON ($10^3/ml$)	0.36 ± 0.159	0.29 ± 0.147
EOSIN ($10^3/ml$)	0.49 ± 0.248	0.35 ± 0.247
BASO ($10^3/ml$)	0.03	0.02

RBC, red blood cells; WBC, white blood cells; HGB, hemoglobin; 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.

(2) 혈청의 생화학적 검사

모체의 혈청에서 ALT, AST, BUN, Creatinine을 측정 한 결과는 Table 6과 같다. ALT에서는 대조군(39 U/l)보다 안태음 투여군(42 U/l)이 약간 높았으나 큰 차이

는 없었고 SD계 랫드의 정상범위(44 ± 23.9 U/l)에 속하였다. AST에서도 대조군(92 U/l)보다 안태음 투여군(114 U/l)이 높게 나타났고 정상범위(93 ± 30.3 U/l)에서 벗어나지 않은 결과가 나타났다. BUN에서는 대조군(21 mg/dl)과 안태음 투여군(22 mg/dl)과 비슷한 결과를 보였고 모두 정상범위(21 ± 3.9 mg/dl)에 포함되었다. Creatinine에서도 대조군(0.8 mg/dl)과 안태음 투여군(0.9 mg/dl)간의 큰 차이를 보이지 않았으며 두 군 모두 정상범위(0.7 ± 0.13 mg/dl)를 벗어나지 않았다.

Table 6. Blood chemistry values in rat orally administered with Antaeum during gestational periods

Groups	Control (n=11)	Antaeum (n=11)
ALT (U/l)	39 ± 12.4	42 ± 12.4
AST (U/l)	92 ± 18.6	114 ± 20.9
BUN (mg/dl)	21 ± 2.9	22 ± 3.2
Creatinine (mg/dl)	0.8 ± 0.26	0.9 ± 0.24

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

4) 모체 임신 관련지표의 변화

임신 1일부터 20일까지 안태음을 투여한 랫드를 부검한 후 모체 난소의 황체수, 자궁에 착상된 수, 그리고 그 착상된 자리에서 태자의 유무를 확인한 결과를 아래 Table 7에 나타내었다. 황체수에서 대조군(12.7)이 안태음 투여군(12.5)보다 약간 높은 결과를 보였으나 큰 차이는 없었다. 착상수에서는 대조군(11.2)보다 안태음 투여군(11.9)이 높은 결과를 보였는데 역시 큰 차이는 없었다. 생존태자수에서도 역시 대조군(11.0)보다 안태음 투여군(11.5)이 약간 높은 결과가 나타났으나 차이는 없었다.

착상율을 살펴보면 대조군(88.4%)보다 안태음 투여군(94.6%)이 높은 결과를 보였으나 임신율에서는 대조군

Table 7. Effects of Antaeum on finding at caesarean section of dams treated during gestational period

Groups	Control	Antaeum
No. dams	11	11
No. corpus luteum	12.7 ± 1.7	12.5 ± 1.8
No. implantation	11.2 ± 1.8	11.9 ± 2.1
No. live fetus	11.0 ± 1.7	11.5 ± 2.0
Implantation rate	88.4 ± 12.3	94.6 ± 6.3
Pregnancy rate	98.5 ± 3.4	97.0 ± 4.5
Early resorption rate	11.6 ± 12.3	5.4 ± 6.3
Late resorption rate	1.5 ± 3.4	3.0 ± 4.5
M/F ratio	0.87	0.87
Male/Female	59/68	60/69

(98.5%)이 안태음 투여군(97.0%)보다 약간 높은 결과가 나타났지만 유의적인 차이는 보이지 않았다. 초기소실율에서는 대조군(11.6%)이 안태음 투여군(5.4%)보다 높은 결과를 보였고 후기소실율에서는 대조군(1.5%)보다 안태음 투여군(3.0%)이 높은 결과를 보였으나 유의성은 나타나지 않았다.

임수비율을 살펴보면 두 군 모두 0.87 로 암컷이 수컷보다 많았다.

2. 태자에 대한 영향

1) 태자 체중 및 태자 수

모체에서 자궁을 적출한 후 자궁안의 태자를 관찰한 결과 태자 수와 태자의 체중은 아래 Fig. 3, Fig. 4와 같다. 평균 체중은 대조군(4.5 g)보다 안태음 투여군(4.7 g)이 약간 높은 결과를 보였으나 큰 차이는 없었다. 태자수를 살펴보면 대조군과 투여군에서 유의한 차이가 나타나지 않았다.

암컷과 수컷의 총 수는 군간의 차이는 없었지만 대조군(11 마리)보다 안태음 투여군(11.5 마리)과 유의한 차이가 나타나지 않았다.

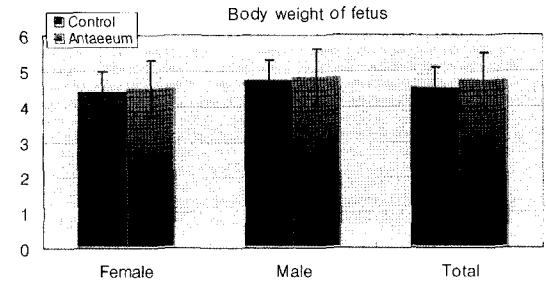


Fig. 3. Body weight of fetuses in Antaeum treated and control groups.

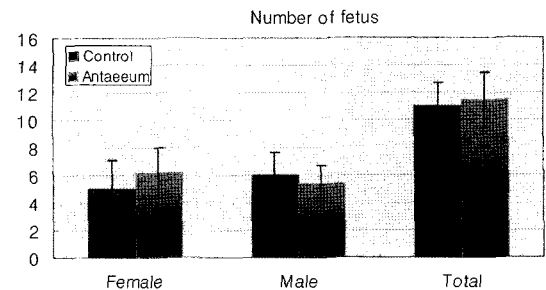


Fig. 4. Number of fetus in Antaeum treated and control groups.

2. 태자 기형 발생

임신 20일에 부검하여 모체의 자궁에서 적출한 태자

의 외형 및 골격기형 검사는 다음 Table 8, Table 9, Table 10과 같다. 외형이상 검사에서는 육안적인 이상은 발견되지 않았다. Alcian blue와 Alizarin red S로 염색한 후 관찰한 골격검사에서도 특이한 기형은 관찰되지 않았다.

척추에서 경추, 천추, 미추에서 변이는 관찰되지 않았

Table 8. Effect of Antaeum to the fetal vertebra ossification range from malformation to variation

Groups		Control	Antaeum
No. of fetus examined		55	55
Cervical			
Thoracic			
Dumbell		11(20.0%) ^a	16(29.1%)
Butterfly		7(12.7%)	5(9.1%)
Imbalance		4(7.3%)	2(3.6%)
Flat		3(5.5%)	4(7.3%)
Kidney Bean		25(45.5%)	5(9.1%)
Bipartite		.	2(3.6%)
Miss		.	2(3.6%)
Lumber			
Dumbell		.	.
Butterfly		.	7(12.7%)
Imbalance		.	.
Flat		.	.
Kidney bean		3(5.5%)	2(3.6%)
Sacral			
Caudal			
Total		53	45

^aParentheses represent percentage of fetus examined.

Table 9. Effects of Antaeum to fetal sternum ossification range from malformation to variation

Groups		Control	Antaeum
Sternum			
Missing		2(3.6%) ^a	10(18.2%)
Hypoplastic		3(5.5%)	7(12.7%)
Off center		2(1.8%)	5(9.1%)
Rib			
Ossification number		14	14

^aParentheses represent percentage of fetus examined.

Table 10. Ossification number of fetal cervical, thoracic, lumbar, sacral, caudal vertebra treated with Antaeum

Groups	Control	Antaeum
Cervical	7	7
Thoracic	14	14
Lumbar	6	6
Sacral	3.8 ± 0.2	3.8 ± 0.2
Caudal	4.1 ± 0.4	4.2 ± 0.2

고, 흉추와 요추, 흉골에서는 변이가 다수 관찰되었다. 흉추에서 dumbell형은 대조군(20.0%)보다 안태음 투여군(29.1%)에서 많은 변이가 관찰된 것을 볼 수 있었다. Butterfly형은 대조군(12.7%)이 안태음 투여군(9.1%)보다 높은 결과를 보였다. Imbalance형은 대조군(7.3%)이 안태음 투여군(3.6%)보다 많은 태자에서 관찰되었다. Flat형은 대조군(5.5%)보다 안태음 투여군(7.3%)이 약간 높은 결과를 보였다. Kidney bean형은 대조군(45.5%)이 안태음 투여군(9.1%)보다 상당한 차이를 보였으나 유의성은 나타나지 않았다. Bipartite형은 대조군에서는 관찰되지 않았으나 안태음 투여군(3.6%)에서 약간 관찰되었으며 miss형 또한 안태음 투여군(3.6%)에서만 소수의 태자에서만 관찰되었다.

요추에서는 dumbell, imbalance, flat형은 관찰되지 않았다. butterfly형은 대조군에서는 볼 수 없었고 안태음 투여군(12.7%)에서만 관찰되었다. kidney bean형은 대조군(5.5%)이 안태음 투여군(3.6%)보다 약간 높은 결과가 나타났다. 그리고 천추, 미추에서 유의성있는 결과는 나타나지 않았다.

흉골에서 miss형은 대조군(3.6%)보다 안태음 투여군(18.2%)이 많은 태자에서 관찰되는 결과를 보였으나 유의성은 나타나지 않았다. hypoplastic형에서 대조군(5.5%)보다 안태음 투여군(12.7%)에서 많은 변이가 관찰되었고 off center형 또한 대조군(1.8%)보다 안태음 투여군(9.1%)이 많은 태자에서 변이가 관찰되었다.

대조군과 안태음 투여군의 늑골수는 14개로 이상이 나타나지 않았다. 경추, 흉추, 요추, 천추에서 변이가 없었으나 미추에서 대조군(4.1개)과 안태음 투여군(4.2개)은 비슷한 결과를 보여주었고 유의성 있는 변이가 관찰되지는 않았다.

IV. 고 찰

임신 중의 약물복용은 여성이 특수한 생리상태에 있는 관계로 매우 신중을 기해야 하는데, 특히 수정으로부터 착상에 이르기까지의 임신 1주 내지 4주까지의 시기는 약물복용으로 인한 위험성이 높으며 적어도 태반이 완성되는 임신 16주까지는 주의를 요하는 것으로 알려져 있다. 이는 태아의 성장 발육과 임신유지에 여러 가지 형태의 영향을 미쳐서 기형아의 발생 원인이 되거나 또는 유산, 조산을 일으킬 위험이 있기 때문이다.^{26,27)}

여성은 수정에서부터 10개월간의 임신기간과 분만을 거치는 동안 하나의 생명체를 탄생시키기 위하여 생화학적 생리적 해부학적인 커다란 변화를 겪게 된다.²⁸⁾

한의학에서는 임신 중의 생리에 대해 많은 의가들의 학설이 있는데, 소²⁹⁾는 임신 중 생리변화와 태아와의 연관성에 대하여 임신수월분경양태설을 주장하여 임신월수에 따라 양태하는 경락이 서로 다름을 설명하고 있으며, 장³⁰⁾은 태는 신을 본으로 하며, 태가 혈을 따라서 커지므로 태의 근본은 신에 있으나 혈을 빌려서 형성된다고 하였으며, 당³¹⁾은 신중의 양기가 수를 화하여서 태를 기르고 신중의 수곡은 즙을 취하여 혈로 변화하는데 이러한 수혈이 조화로우면 태아가 무병하다하였다. 또 무³²⁾는 태아는 모체의 신과 연결되어 있어 모체의 진기에 힘을 입게 된다고 하였다. 이상에서 볼 때 임신 시 양태에 가장 중요한 역할을 하는 장기는 간·신·비임을 알 수 있으며, 장³³⁾은 이러한 장기의 활동이 곧 태기에 전하여 진다고 하였다.

임신중 위생에 관하여 언급한 바로는, 음식물에 대한 주의, 정신상의 주의, 일상생활의 주의, 약물의 주의, 치료상의 주의, 안태법, 유산방지법 등이다. 이 중 특히 약물복용은 태아에 직간접으로 영향을 미쳐 유산, 기형아 출산 등을 일으킬 수 있어 매우 중시되고 있다.²⁶⁾

최근까지 선천성 기형의 유발과 관련한 국내 논문들을 살펴보면, 최 등³⁴⁾은 선천성 기형아를 분만한 임신부 중 약물을 복용한 산모가 28%였는데, 특히 12.6%가 임신초기에 한약을 복용한 사실을 보고하였고, 김 등³⁵⁾은 임신초기에 약물을 복용한 산모 39례(18.5%)에서 기형이 발생하였고, 한약이 22례로 가장 많았다고 하여 임신초기에 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 것에 불과하여 어떠한 한약이 임신중 기형을 유발하였는지 아니면 다른 관련 원인에 의한 기형 발생이었는데 단지 한약을 복용하여 유산되지 않고 이러한 결과를 가져온 것인지에 대하여는 명확한 조사가 결여된 것들이었다. 또 조 등³⁶⁾은 산모들이 노출되는 약이나 유해가능성이 있는 환경도 매우 다양하였으며 산모중 50%를 약간 넘는 수가 경험하게 되며 방사선에 노출되거나 양약 또는 한약을 사용한 비율이 약 30%가 되었는데 양약은 주로 치료약으로 한약은 주로 보약이나 예방약으로 사용되고 있었다고 보고하였다.

이 등³⁷⁾은 한의학 제문헌을 고찰하여 임신중 사용하는 약물에 대하여 정리하였고 동물을 대상으로 임신중 태아에 미치는 영향을 연구하고 있으며, 김³⁸⁾은 임신중 한약을 투여한 37례에서 증상이 호전되고 건강한 태아를 출산하였다고 보고한 바 있지만 아직 연구가 미약한 실정이다.

안태음은 태아가 생존능력이 있기 전인 20주 이전에 산모의 기혈허약과 영양부족에 의해 임신이 중절되는 태루와 태동불안에 활용되는 처방이다.

안태음의 사용에 대한 고대와 현대 한의사의 기록들은 매우 방대하지만, 병리기전과 증상은 동일한 상황으로 간주한다.

劉³⁹⁾, 巢⁴⁰⁾, 李⁴¹⁾, 陳⁴⁴⁾ 등은 태동과 태루가 모두 유산을 유발할 수 있다고 하였으며, 그 원인을 신허, 기혈허약, 충임맥허약, 음식의 무절제, 감염, 중독 등으로 인해 자궁에 손상을 일으키는 것으로 보았다. 또한, 이러한 태동, 태루의 치료에 있어서도 李⁴¹⁾, 羅⁴²⁾, 朱⁴⁷⁾ 등은 기본적으로 안태를 하면서 증상에 따라 치료하는 것이 바람직하다고 보았다.

특히, 안태음은 이러한 원인들 중에 기혈허약에 응용되는 대표적인 처방으로, 龔⁴⁸⁾은 임신이 유지되고 있는 상황에서 약간의 복통이 있고, 요통이 있으며, 영양섭취가 좋지 않고, 하혈이 있는 경우에 사용한다고 하였으며, 현대에서도 가장 일반적으로 사용되고 있다.²⁶⁾

이와 같이 안태음이 임신부에 투여될 경우, 임신부는 물론 태아에게까지 영향을 줄 수 있다. 따라서 모성의 건강을 해치지 않고, 건강한 태아를 분만하기 위해 약물의 복용에 상당한 주의를 요하므로 안태음의 안전성 평가뿐만 아니라 당전약으로써 약물의 안전성을 평가할 필요가 있기 때문에 동물실험을 수행하였다.

이 실험은 대조군과 안태음 투여군인 2개군으로 하였고 240~250 g의 Sprague-Dawley 계의 암컷을 각각 11마리씩 한 실험군으로 하여 매일 1회 5 ml/kg씩 나누어 강제 경구투여 한 결과, 약물투여가 임신 랫드의 사료 섭취량, 일반 행동에 영향을 주지 않았으며, 설사 등의 부작용은 관찰되지 않았다.

임신 1일부터 20일까지 체중의 변화를 관찰한 결과 임신 20일째 대조군의 평균체중은 362 g이었으며, 안태음 투여군의 평균체중은 370 g으로 실험군의 체중이 2.2% 정도 증가하였다. 대조군과 실험군의 체중은 차이가 없었으나 감소현상은 보이지 않아 안태음이 임신 랫드의 체중증가에 유용한 작용을 가진 것으로 판단되었다.

임신 20일째에 임신 랫드를 부검하여 본 결과 모든 실험동물에서 병변이나 이상소견은 관찰되지 않았으며, 간장, 신장, 비장의 무게를 측정하여 비교한 결과 절대중량에서는 대조군이 안태음 투여군보다 높은 결과가 나타났지만 큰 차이는 없었고 상대중량에서도 대조군이 안태음 투여군보다 높은 결과를 보였으나 큰 차이는 없었다. 그리고 비장과 좌측 신장에서 유의성이 나타났다($p < 0.05$). 그러나 위의 결과에서 안태음은 장

기 중량의 변화를 초래하지는 않는 것으로 판단된다.

안태음을 투여한 랫드의 혈청과 혈액학적 검사에서 WBC는 안태음 투여군이 약간 낮았으나 큰 차이는 없었고 정상범위를 벗어나지 않았으므로 염증반응이나 면역증강, 감소 등에 영향을 미치지 않았다고 생각된다. 적혈구 및 적혈구 관련지표인 MCV(평균 적혈구 크기), MCH(적혈구 내 평균 혈색소 절대량), MCHC(적혈구 내 평균 혈색소 농도)⁴⁹⁾는 대조군과 비교했을 때 통계적으로 유의성 있는 차이는 없었으며, 유의하다 하더라도 모두 SD-rat의 정상범위에 포함되어 임상적인 의미는 없는 것으로 판단된다.

혈소판, 중성구, 림프구, 단핵구, 호산구, 호염기구에 대해서는 중성구를 제외하고 모두 대조군보다 낮은 결과를 보였으나 모두 정상범위에 포함되어 안태음으로 인한 변화는 볼 수 없었다.

생화학적 검사에서는 AST와 ALT는 간을 비롯해 장기에 존재하는 아미노산 합성 효소이며, 이는 정상적인 세포 파괴에 의해서도 혈액 중에 일정 수치정도가 존재하나 간과 특정장기가 손상되면 세포가 다량 파괴되고 결국 이러한 효소가 세포 외로 유출되어 이 효소의 수치가 상승하게 된다. AST는 간, 심근, 골격근, 적혈구에 많이 존재하기 때문에 심근경색, 용혈등을 진단하는데 이용되고 ALT는 주로 간에 분포하기 때문에 간 질환의 중요한 지표가 된다. 본 연구에서 AST와 ALT는 대조군보다 안태음이 높은 결과를 나타냈으나 유의성 있는 차이는 보이지 않았고, 모두 정상범위에 속하여 의학적 의의가 없었다.

BUN은 혈중 요소에 포함된 질소의 양으로써, 신장기능과 수분대사 등을 반영한다. BUN의 증가는 신기능장애, 질식, 단백질섭취과다 등을 의심하며, 감소시에는 간부전 또는 저단백을 의심할 수 있는데,⁵⁰⁾ 대조군과 비교하였을 때 큰 차이를 보이지 않았고 모두 정상범위에 있었으므로 임상적으로 의미를 갖지는 않았다.

Creatinine은 뇨로 배설되는 대사 부산물의 일종으로 신장기능을 반영한다. 증가시에는 근이영양증, 다발성근염, 갑상선 기능항진증을 의심하며, 감소시에는 간장애, 갑상선 기능저하증을 의심할 수 있다.⁵⁰⁾ 하지만 대조군과 투여군간의 유의적인 차이를 볼 수 없었으므로 안태음에 대한 영향은 없었다고 판단된다.

이러한 결과는 기존에 발표된 한약복용이 간과 신장에 미치는 영향에 관한 연구⁴⁾들과 다른 한약 독성에 관한 실험⁵¹⁾에서의 같이 혈액학적 그리고 생화학적 검사에서 이상 소견이 발견되지 않았고 간과 신장 기능에 별다른 영향을 일으키지 않은 결과가 나타났다.

모체의 황체수, 착상수, 착상율, 임신율, 초기소실율,

후기소실율, 태자수, 태자 성비 등을 살펴보았을 때 대조군보다 착상율은 높았으며 임신율은 대조군과 차이가 없었다, 그리고 초기소실율에서 대조군보다 낮은 결과가 나왔으므로 안태음이 임신유지에 좋은 영향을 미치는 것으로 판단되었다. 후기소실율은 대조군보다 약간 높은 결과를 보였으나 유의적인 차이는 없었으므로 유산과 조산에 대한 영향이 있었다고 볼 수 없었다. 다만 안태음의 생식독성에 대한 자료가 많지 않아 안태음의 복용에 대한 안전성을 결론짓기 어려우며 앞으로 더 많은 실험과 연구가 수행되어야 할 것으로 사료된다.

안태음을 투여한 랫드의 태자에 대한 영향을 살펴보면 태자의 체중과 태자수에서 대조군보다 안태음 투여군이 약간 높은 결과를 보였으나 유의한 체중의 차이는 없었으므로 안태음이 모체의 체중뿐만 아니라 태자의 체중에도 큰 영향을 주지 않는 것으로 판단된다.

태자의 기형발생에서는 육안적인 이상은 발견되지 않았으며 골격검사에서도 특이한 기형은 관찰되지 않았다.

척추에서 경추, 천추, 미추에서 변이는 관찰되지 않았고, 흉추와 요추에서는 변이가 다수 관찰되었으나, 양군간의 유의한 차이는 없었다. 흉골에서는 대조군보다 안태음 투여군에서 많은 변이를 볼 수 있었는데, 유의적인 차이는 없었다. 그리고 천추와 미추의 수에서 대조군과 안태음 투여군과의 차이는 없었고 다른 늑골이나 경추, 흉추, 요추에서는 변이가 나타나지 않았다. 위의 결과에서 대조군과 안태음 투여군간의 외형적 기형은 나타나지 않았으며 모든 군에서 나타난 변이가 차이가 없는 것으로 보아 안태음이 태자에게 영향을 주지 않은 것으로 사료된다.

기존의 양방논문을 보면 10년간 출산한 기형아를 대상으로 임신 중의 상황을 조사하여 보고한 것인데 임신초기에 약물을 복용한 경우가 많고 그 중 한약을 복용한 경우가 28%라 하여 임신 초기 한약을 복용한 경우가 기형아 발생률이 높다고 보고 되었으나⁷⁹⁾ 이것은 한약 때문이라고 보기에는 많은 변수를 가지고 있는데 왜냐하면 어떤 약물이 기형을 유발시키느냐 아니냐에 대한 증명은 매우 어렵기 때문이다. 그 이유는 첫째, 그 자체가 기형을 유발할 수 있는 질병에 약물이 투여될 수 있고, 둘째, 기형이 모체에 증상을 일으켜 약물투여가 필요한 경우가 있고, 셋째, 이미 기형이 생긴 태아의 유산을 약물이 억제할 수 있으며, 넷째, 기형을 일으키는 약물이 다른 약물과 같이 투여될 수 있기 때문인데 이러한 것들을 모두 배제하고 한약을 복용한 경우만을 열거한 것은 그리 큰 의미를 갖지 않는다.

따라서 산모들에게 임신 중 약물사용에 대한 적절한 조언과 교육을 실시하여 임신 중 한약에 대한 올바른 이해와 인식이 이루어질 수 있도록 노력해야 할 것이다.

본 연구는 이러한 임신 중 한약의 안전성을 입증하는 연구이며, 향후에도 이상의 연구 결과와 국제적 연구 경향을 참고하여 임신 중 한약의 안전성과 효과의 입증을 위한 지속적인 실험연구와 임상 보고들이 이루어져야 할 것으로 여겨진다.

V. 결 론

본 실험은 임신 중에 임신부와 태아의 건강을 위한 한약처방인 안태음의 안전성 평가의 일환으로 이를 임신 랫드에 투여했을 때 랫드의 임신, 착상, 유산, 임신 유지 및 출산에 이르는 변화를 관찰함으로써 임신 중 태아의 발생과 그 영향 그리고 임신유지 및 분만에 영향을 알아보기 위해 실시하였다. 그 결과를 요약하면 다음과 같다.

1. 모체의 체중변화에서는 임신 1일부터 20일까지 대조군과 안태음 투여군 모두 증가하였으므로 한약 투여로 인한 체중감소는 없었다.

2. 모체의 장기무게에서는 절대중량에서 그 결과는 큰 차이는 없었다. 상대중량에서도 큰 차이는 없었지만 안태음을 투여한 임신 랫드의 비장이 유의하게 감소하였다($p<0.05$).

3. 혈액학적 분석결과 대조군의 혈소판이 안태음 투여군보다 높았으며, 중성구에서는 대조군이 낮은 결과가 나타났다. 혈액생화학적 검사에서는 ALT, AST에서는 대조군보다 안태음 투여군이 높은 결과를 보였고 BUN, Creatinine은 큰 차이가 없었다.

4. 모체의 황체수, 착상수, 착상율, 임신율, 초기소실율, 후기소실율, 출산자 수, 출산자의 성비를 보면 임신율에서는 큰 차이가 없었고 초기소실율에서는 대조군이 안태음 투여군보다 높은 결과를 보였다. 후기소실율에서는 안태음 투여군이 높았으나 큰 차이는 없었다.

5. 태자에 대한 영향을 살펴본 결과 태자의 체중과 태자 수는 약간 증가한 것을 볼 수 있었다. 태자 기형발생에서는 외형적인 기형은 관찰되지 않았고 골격기형 검사에서도 관찰되지 않았다. 그러나 흉추와 흉골에서 변이가 다수 관찰되었으나 유의한 결과는 아니었다.

이상의 결과를 종합하여 볼 때 안태음 투여는 임신 모체와 태자의 체중증가를 촉진시키는 것으로 관찰되어 안태음이 체중증가에 도움이 되는 것을 알 수 있었

다. 또 기타 다른 모체 임신과 관련된 지표, 즉 황체수, 착상수, 착상율, 임신율, 초기소실율, 후기소실율 등에 영향을 주지 않았고 차세대 동물에 대한 외형 및 골격기형 검사에서 변이는 관찰되었으나 대조군과 비교하여 큰 차이는 없었다. 외형기형과 골격 기형이 관찰되지 않는 점에서 안태음이 모체와 태자에게 큰 영향을 주지 않는다는 것을 알 수 있었다.

참고문헌

1. 全國韓醫科大學本草學教授共編著 : 本草學, 서울; 永林社 71, 178, 294, 347, 409, 536, 540, 578-582, 1991.
2. 신현규 : 한약 및 한약제제 관리와 연구개발 정책방향에 관한 연구. 대한한의학회지, 21(2), 14-24, 2000.
3. Eisenberg, D. M., Davis, Ettoner, S. L., Apples, Wilkeys, Rompay M. V., etc : Trend in Alternative Medicine Use in the United States. 1990-1997. Results of Follow-up National Suney JAMA 280 : 1569-75, 1998.
4. 이정석, 이선동 : 한·양약 복용이 간기능에 미치는 영향. 대한예방한의학회지, 8(1), 59-74, 2004.
5. Gren Tamura, Cheryl Gold, Anna Ferro-Luzzi, and Bruce N. Ames. Fecalase - A model for activation of dietary glycosides to mutagens by intestinal flora. Proceedings of the National Academy of USA, 77(8), 4981-4965, 1980.
6. 방형애, 이용옥, 서난주, 장일무 : 한국차 원료에 대한 독성 연구-변이원성 검색. 생약학회지, 21(1), 83-87, 1990.
7. 양영호, 손인숙, 송찬호 : 선천성기형에 대한 임상적 고찰. 대한산부인과학회지, 36(7), 2294-2298, 1993.
8. 김종일 : 선천성기형에 대한 연구. 대한산부인과학회지, 35(12), 1720-1729, 1992.
9. 최진주, 전영실, 김종일, 우복희, 강신명 : 선천성기형 10년 6개월 연구. 대한산부인과학회지.
10. 신용완, 이정은, 이보라, 신경숙, 정진홍, 유동열 : 가미당귀적을 투여한 임신병환자 7례에 대한 임상보고. 대한한방부인과학회지, 16(4), 180-188, 2003.
11. 한의부인과학 교재편찬위원회. 한의부인과학(하), 도서출판 정담, 서울, 9, 97-98, 109-113, 151-156, 182-187, 2001.
12. 허준 : 동의보감, 남산당, 서울, 964, 1204, 1966.
13. 김동현, 김남재, 장준복, 송병기 : 한약이 임신중 태아에 미치는 영향(II). 한약이 돌연변이원성과 염색체이상에 미치는 영향. 대한한의학회지, 20, 321-327, 1999.
14. 武之望 : 濟陰綱目, 大成出版社, 서울, 234-237, 1990.
15. 李時珍 : 本草綱目, 人民衛生出版社, 北京, 883-887, 1977.
16. 何時希 : 本草求真, 學林出版社, 臺北, 46-48, 89-91, 1985.
17. 정진탁 : 임신중 금기약물에 관한 문헌적 조사. 대한한방부인과학회지, 1(1), 32-39, 1987.
18. Hayes, A.W. : Principles and Methods of toxicology. 2nd, 3rd eds., Raven Press, New York, 1990.
19. Doull, J., Curtis D. Kleassen and Mary O. Andur : Toxicology; The basic science of poisons. Third eds.,

- 1985.
20. PanGyi Kim, NaRae Lee and SeongHee Hwang : The Bisphenol A : A moduator of pregnancy in rats. *Korean Journal of Enviromental Health*, **29**(4), 27-34, 2003.
 21. 박귀례, 신재호, 김판기, 이유미, 장성재 : 방사선 조사 인삼이 랫드의 기형유발에 미치는 영향에 관한 연구. *Journal of Toxicology and Public Health*, **17**(1), 27-32, 2001.
 22. 李容旭, 金判起 : 百鼠母體의 카드뮴中毒이 胎仔 및 胎盤에 미치는 影響. *大韓保健協會誌*. **13**(1), 25-32, 1987.
 23. 黃星燾 : 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.
 24. 김판기, 황성희, 김대용, 석지현, 권은아 : 임신랫드에 투여한 Butyl Benzyl Phthalate가 차산자에 미치는 영향. *한국환경위생학회지*, **26**(1), 85-94, 2000.
 25. 이학식, 임지훈. SPSS 12.0 매뉴얼. 법문사. 2005.
 26. 송병기 : 한방부인과학, 서울: 행림출판, 375-383, 394, 1991.
 27. 대한산부인과학회 : 부인과학, 서울현대의학서적사, 서울, 73, 1987.
 28. 費中外 : 藥物與妊娠, 上海人民衛生出版社, 上海, 1-25, 1988.
 29. 巢元方 : 諸病源候論校釋, 人民衛生出版社, 北京, 1143-1152, 1955, 1982.
 30. 張志聰 : 侶山常類辨, 人民衛生出版社, 北京, 83-84, 1983.
 31. 唐容川 : 血證論, 上海人民衛生出版社, 上海, 94-95, 1977.
 32. 武之望 : 濟陰綱目, 大成出版社, 서울, 234-237, 1990.
 33. 張介賓 : 景岳全書(上冊), 上海科學技術出版社, 上海, 657-658, 1959.
 34. 최진주, 전영실, 김종일, 우복희, 강신명 : 선천성기형 10년 6개월 연구. *대한산부인과학회지*, **21**(12), 1025-1035, 1978.
 35. 김종일 : 선천성기형에 대한 연구. *대한산부인과학회지*, **35**(12), 1720-1729, 1992.
 36. 조주연, 김인규, 이규형 : 약 환경과 선천성기형 관계에 관한 연구. *대한산부회지*, **38**(10), 1871-1880, 1995.
 37. 이재성, 장준복, 송병기 : 한약이 임신중 태아에 미치는 영향. *대한한의학회지*, **19**(2), 17-35, 1998.
 38. 김철원 : 임신중 한약을 투여한 37례의 임상보고. *대한한의학회지*, **19**(2), 75-85, 1998.
 39. 劉完素 : 素問病機氣宜保命集, 서울: 도서출판 정담, 90, 1992.
 40. 巢元方 : 巢氏諸病源候論, 서울: 대성문화사, 300, 1992.
 41. 李梴 : 原本編註醫學入門, 서울: 南山堂, 717-718, 747, 776-778, 1639-1641, 1991.
 42. 羅元愷 主編 : 中醫婦科學, 中國: 人民衛生出版社. 185-197, 1995.
 43. 羅元愷 : 實用中義婦科學, 中國: 上海科學技術出版社, 128-129, 1994.
 44. 陳日明 : 婦人大全良方, 中國: 人民衛生出版社, 348-357, 1991.
 45. 張景岳, 羅元愷 点注 : 婦人規, 中國: 廣東科技出版社, 134, 182, 1986.
 46. 의학교육연구원 : 가정의학. 서울: 서울대학교출판부, 554, 1996.
 47. 朱震亨, 方廣 編註 : 丹溪心法附餘, 서울: 大星文化社, 747-757, 1993.
 48. 龔信, 王林等校註 : 古今醫鑑, 中國: 江西科學技術出版社, 324, 1990.
 49. 이영순 : 실험동물의학. 서울대학교 출판부. 1989.
 50. 신규원, 이선동, 박해모, 전성진, 변진석 : 다용 한약처방투여가 흰쥐의 신장 기능에 미치는 영향. -십전대보탕, 보중익기탕, 오적산 및 육미지황탕을 중심으로-. *대한예방한의학회지*, **9**(1), 119-133, 2005.
 51. 허지원, 조정훈, 장준복, 이경섭 : 꽃마을 한방병원에서 임신중 한약을 투여받은 환자 146례에 대한 실태 분석연구. *대한한방부인과학회지*, **15**(3), 129-138, 2002.