

黃蓮解毒湯이 斑猫의 독성에 미치는 영향

김승모, 최홍식, 서부일*

대구한의대학교 한의학과

The Effect of *Hwangryunhaedoktang* on the Toxicity of Dried *Mylabris phalerata* Extract

Seong-Mo Kim, Bu-Il Seo*, Hong-Sik Choi

Department of Oriental Medicine, Daegu Haany University

ABSTRACT

Objectives : This study was carried out to investigate the anti-toxicity effect of *Hwangryunhaedoktang* on the dried *Mylabris phalerata* extract containing cantharidin in ICR mouse.

Methods : Dried *Mylabris phalerata* extracts were orally administered at dosage level 2000, 1000, 500, 250 and 125mg/kg, respectively with and/or without administration of *Hwangryunhaedoktang* 200mg/kg. During 2 weeks, the changes of body weight, mortality, LD₅₀, macroscopic changes of gastrointestinal tract and liver, changes of serum gastrin and somatostatin levels were observed.

Results : Decrease of body weight gains was observed in dried *Mylabris phalerata* extract-dosing groups, but it was significantly developed in *Hwangryunhaedoktang* extract-dosing groups after dosaging. Increase of mortality rates was observed in dried *Mylabris phalerata* extract-dosing groups, but it was significantly developed in *Hwangryunhaedoktang* extract-dosing groups after dosaging. The LD₅₀ of dried *Mylabris phalerata* extract in male mice significantly increased in a case of concomitant used of *Hwangryunhaedoktang* 268.86 vs 662.05mg/kg. Clinical signs were observed in dried *Mylabris phalerata* extract-dosing groups, but it was significantly developed in *Hwangryunhaedoktang* extract-dosing groups after dosaging. Increase of number of hemorrhagic and/or erythematous spots in the gastrointestinal tracts, enlargement and congestion in the liver were observed in dried *Mylabris phalerata* extract-dosing groups, but it was significantly developed in *Hwangryunhaedoktang* extract-dosing groups after dosaging. Increase of serum gastrin level was observed in dried *Mylabris phalerata* extract-dosing groups, these state of abnormal increase was significantly developed in *Hwangryunhaedoktang* extract-dosing groups after dosaging. Decrease of serum somatostatin level was observed in dried *Mylabris phalerata* extract-dosing groups, these state of abnormal decrease was significantly developed in *Hwangryunhaedoktang* extract-dosing groups after dosaging.

Conclusions : We could conclude that the *Hwangryunhaedoktang* has anti-toxicity effect on the dried *Mylabris phalerata* extract containing cantharidin.

Key words : *Hwangryunhaedoktang*, *Mylabris phalerata*, anti-toxicity, toxicity

*교신저자 : 서부일, 대구시 수성구 상동 165번지, 대구한의대학교 한의과대학 한의학과 본초학교실.
· E-mail : jangsan@dhu.ac.kr · 연락처 : 010-7334-6911, 053-770-2246
· 접수 : 2010년 4월 19일 · 수정 : 2010년 6월 3일 · 채택 : 2010년 6월 22일

緒論

斑猫는 芫青科에 속하는 가뢰(길나잡이)의 乾死體로서¹⁾ 성분은 cantharidin(C₁₀H₁₂O₄)을 약 1-1.2% 함유하고 이외에 지방 12%, 수지질, 의산, 색소 등으로 구성되어 있다²⁾.

약리학적으로는 抗腫瘤抗癌作用, 抗炎消腫作用, 抗關節炎作用, 白血球增加作用, 皮膚發泡發赤作用, 毛髮生長促進作用, 性的興奮作用이 있는 것으로 알려져 있다³⁻⁴⁾.

性味는 辛寒有毒하고 歸經은 肝胃腎이며⁵⁻⁶⁾, 그 效能 및 主治에 대해서 <神農本草經>⁷⁾에서는 “寒熱鬼注 蟲毒 鼠瘻惡創疽 蝕蟲邪肌 破石癰”이라 하였고, 李⁶⁾는 “治疥癬 墮胎 治瘰癧 通利水道 療淋疾 傳惡瘡糜爛 治疔瘰 解疔毒 獠犬毒 沙虱毒蟲毒 輕粉毒”이라 하였으며, 汪⁸⁾ 등⁹⁾은 外用하여 “蝕邪肌 敷疥癬惡瘡”, “破石淋拔瘰癧疔腫”한다고 하였다.

斑猫에 관한 실험 연구로 玄¹⁰⁾은 斑猫가 부종을 수반하는 관절질환에 유효하나 신배설기능에 장애를 유발할 수 있음을, 趙¹¹⁾는 斑猫와 斑猫의 주성분인 cantharidin의 항염증 효과에 대하여 보고한 바 있으나 독성에 대한 실험 연구는 미비하다.

斑猫의 독성은 cantharidin이라는 강력한 방어물질에 의하는데²⁾, 주로 위장, 소장 및 대장을 포함한 전 소화관에 흥분과 궤양을 비롯한 소화기 장애를 일으키며¹²⁻¹⁵⁾, 간에 있는 단백질의 인산화효소 2A(protein phosphatase 2A)와 결합하여 급속한 간종대와 간충혈 등의 간독성을 일으킨다¹⁶⁻¹⁸⁾. 독성으로 인한 임상증상으로는 식욕부진과 운동실조가 가장 흔하고¹⁹⁾, 이외에도 혈뇨 및 배뇨장애 등의 신장장애^{12,20-22)}와 드물게는 신경장애²³⁾, 호흡곤란²⁴⁾, 유산²⁵⁾ 등을 유발할 수도 있다.

黃連解毒湯은 中毒에 사용되는 대표적인 처방으로 六淫인 風寒暑濕燥火의 外感 및 五臟不調和의 內因, 五志過極의 諸熱邪를 瀉火解毒하여 一切의 火熱로 인한 症狀을 治療한다²⁶⁻²⁷⁾.

이에 저자는 斑猫의 독성과 黃連解毒湯이 斑猫에 의한 독성에 미치는 영향을 비교 연구하기 위하여 斑猫를 2000, 1000, 500, 250 및 125mg/kg으로 단회 투여한 후, 체중, 임상증상, 사망률, 반수치사량, 간 및 소화관의 부검소견과 함께 혈중 gastrin 및 somatostatin의 변화를 관찰하고, 동일한 양의 斑猫를 투여한 후, 2주일간 200mg/kg의 黃連解毒湯을 투여한 군에서 이들 소견을 비교 관찰하여, 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

實驗

본 실험은 식품의약품안전청고시 제 1999-61호(1999년 12월 22일) “의약품등의 독성시험기준” 과 식품의약품안전청 고시 제 1998-17호(KGLP, 1998년 4월 16일) “의약품안전성시험관리기준”에 준하여 실시하였다.

1. 재료

(1) 동물

110마리의 성숙한 28-32g의 수컷 ICR 마우스(Charles River, Japan)를 사료(삼양사, 서울)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에 1주일간 적응시킨 후, 총 11군으로 구분하여 각 군당 10마리씩 실험에 사용하였다. 실험동물은 5마리씩 플라스틱 상자에 수용하였으며, 온도 22-25℃, 습도 20-60%, 조명주기 12hr/day으로 조절된 동물 사육실에서 사육하였으며, 실험 전 기간동안 고품사료(삼양사, 서울) 및 수도수를 자유롭게 공급하였다. 실험동물의 개체 식별은 picric acid를 이용하여 실시하였다.

(2) 약재

실험에서 사용한 黃連解毒湯은 대구한의대학교 부속 大邱韓方病院에서 구입하여 정선된 것을 사용하였으며, 처방은 <外臺秘要>²⁷⁾에 수록된 것으로 그 내용과 1첩의 분량은 아래와 같다.

〈Prescription of Hwangryunhaedoktang〉		
Herbs	Pharmacognosy Name	Dose
黃 蓮	Coptidis Rizoma	9g
黃 芩	Scutellariae Radix	6g
黃 柏	Phellodendri Cortex	6g
梔 子	Gardeniae Fructus	5g
Total		26g

2. 방법

(1) 검액의 조제

10첩 분량의 黃連解毒湯 260g에 정제수 4000ml를 가하여 가열 추출한 후 흡인 여과한 여과액을 rotary evaporator로 감압 농축하여 점조성의 추출물을 얻은 다음 동결 건조하여 총 32.8g(收率; 12.6%)의 물 추출물을 얻어 실험에 사용하였다.

(2) 실험군의 배정

실험동물은 생리식염수를 투여한 정상군(G0), 斑猫 추출물을 2000(G1-A), 1000(G2-A), 500(G3-A), 250(G4-A) 및 125(G5-A)mg/kg 투여한 대조군 및 대조군과에 동일한 양의 斑猫 투여 후 2주일간 200

mg/kg의 黃連解毒湯을 투여한 실험군, 즉 2000(G1-B), 1000(G2-B), 500(G3-B), 250(G4-B) 및 125(G5-B)mg/kg군으로 분류하여 총 11군으로 배정하였다.

(Experimental grouping used in this study)

Group ID	No. of animals	Dosage	Route	Herbal-Drug
G0	10	20ml/kg	Oral/once	Saline
G1-A	10	2000mg/20ml/kg	Oral/once	Dried <i>Mylabris phalerata</i> Extracts
G2-A	10	1000mg/20ml/kg	Oral/once	
G3-A	10	500mg/20ml/kg	Oral/once	
G4-A	10	250mg/20ml/kg	Oral/once	
G5-A	10	125mg/20ml/kg	Oral/once	
G1-B	10	2000mg/20ml/kg	Oral/once	Dried <i>Mylabris phalerata</i> Extracts and <i>Hwangryunhaedoktang</i> Extracts
G2-B	10	1000mg/20ml/kg	Oral/once	
G3-B	10	500mg/20ml/kg	Oral/once	
G4-B	10	250mg/20ml/kg	Oral/once	
G5-B	10	125mg/20ml/kg	Oral/once	

G0: Inhaled group with saline only.

G1~5-A: Dried *Mylabris phalerata* extract administered group at dosage level 2000, 1000, 500, 250 and 125mg/20ml/kg respectively.

G1~5-B: *Hwangryunhaedoktang* 200mg/kg administered group after dosaging of Dried *Mylabris phalerata* extract respectively 2000, 1000, 500, 250 and 125mg/20ml/kg.

(3) 斑猫 및 黃連解毒湯의 투여

斑猫는 약사발을 이용하여 곱게 갈은 후 2000, 1000, 500, 250 및 125mg/kg의 농도로 20ml의 생리식염수에 현탁하여 당일의 체중을 기준으로 하여 18시간 이상 절식시킨 후 단회 투여하였다. 또한 黃連解毒湯은 斑猫 투여 6시간 후 20ml/kg의 용량으로 200mg/kg씩 매일 2주간 경구투여하였다. 斑猫 투여군과 G0군은 黃連解毒湯 투여시 동일한 양의 생리 식염수를 동일한 방법으로 투여하였다.

(4) 체중 및 임상증상의 관찰

모든 실험동물은 斑猫 또는 黃連解毒湯을 투여한 날을 Day0로 하였으며, 黃連解毒湯 투여 종료일 또는 부검 일을 Day14로 하여 Day 1에서부터 Day14까지 매일의 임상증상 및 체중의 변화를 관찰 기록하여 각 군간의 유의성을 검사하였다. 또한 체중의 변화는 Day0~Day7, Day7~Day13 및 Day0~Day13까지의 증체량을 계산하였으며, 임상증상의 변화는 매일 2회 이상 관찰하여 기록하였다.

(5) 사망률 및 반수치사량(LD₅₀)의 계산

모든 실험군(총 11개군)에서의 사망률을 매일 기록 관찰하였으며, 반수치사량은 Probit 방법으로 계산하였다. 반수치사량은 SPSS for Windows(Release

6.1.2, SPSS Inc., USA)를 이용하여 계산하였다.

(6) 간과 소화관의 부검소견

임상증상 및 사망예의 관찰이 끝난 후(Day14), 하루동안 절식시킨 다음, 모든 실험동물을 Rompun[®] (Xylazine hydrochloride, 유한양행) 0.2mg/kg을 근육 주사하여 진정시키고, Ketalar[®] (Ketamine hydrochloride, 유한양행) 1mg/kg을 근육주사하여 마취시킨 후, 복강을 절개한 다음 복대정맥을 노출시켜 방혈한 후, 소화관과 간의 부검소견을 관찰하였다. 소화관의 경우 소화관에 형성된 궤양 병소와 출혈 또는 홍반의 수적 변화를 기록하였으며, 간의 경우에는 간중대와 간충혈 정도를 기록하였다. 관찰기간 중에 사망한 동물은 사망 직후의 부검소견에서 동일한 방법의 간과 소화관의 이상소견을 기록하였다.

(7) 혈청 중 gastrin 및 somatostatin 함량의 변화

1) 채혈 및 혈청분리

모든 실험동물을 투여 14일 후(Day14), 하루동안 절식시킨 다음 Rompun[®] (Xylazine hydrochloride, 유한양행) 0.2mg/kg을 근육주사하여 진정시키고, Ketalar[®] (Ketamine hydrochloride, 유한양행) 1mg/kg을 근육주사하여 마취시킨 후, 복강을 절개한 후 복대정맥을 노출시켜 2ml의 혈액을 채취하

였다. 채혈한 혈액은 실온에서 24시간이상 방치시킨 후 3,000rpm에서 15분간 원심 분리하여 혈청을 분리하였다. 사망한 동물은 사망 당일의 혈액에서 동일한 방법으로 혈청을 분리하였다.

2) 혈청 중 gastrin 함량 측정

혈청 중 gastrin의 함량은 gastrin ¹²⁵I RIA Kit (ICN Biomedical Corp., Costa Mesa, USA)를 사용하여 automated gamma counter (ICN Pharmaceutical Inc., Costa Mesa, USA, HE model)로 측정하였다.

3) 혈청 중 somatostatin 함량 측정

혈청 중 somatostatin의 함량은 Som ¹²⁵I RIA Kit(ICN Biomedical Corp., Costa Mesa, USA)를 사용하여 automated gamma counter (ICN Pharmaceutical Inc., Costa Mesa, USA, HE model)로 측정하였다.

(8) 통계처리

모든 수치는 10마리에 대한 평균±표준편차(mean±S.D.)로 산출하였으며, 임상증상 및 각 장기의 부검소견의 정도는 ++++(매우 심함, Marked), +++(심함, Severe), ++(중등도, Moderated), +(경도, a few), ±(경미함, Rare) 및 -(관찰안됨, not detect)의 6가지 등급으로 구분하였다. 통계처리는 Student's *t*-test로, P<0.05 이하일 경우 유의성을 인정하였으며 Microsoft[®] Excel 2000 (Microsoft Inc., USA)를 사용하였다.

實驗結果

1. 체중의 변화

무처치 정상군인 G0군에서는 실험시작 후 7일 동안 즉, Day0~Day7 동안의 증체량이 5.12±0.60g으로 관찰되었으며, Day7~Day13 동안에는 0.92±0.34g으로 관찰되어 Day0~Day13의 총 실험기간 동안 6.04±0.56g의 체중증가가 관찰되었다.

斑猫를 투여한 군 중 최고용량 투여군인 G1-A군은 모든 실험동물이 사망하여 증체량을 기록할 수 없었고, G2-A군에서도 Day0~Day7 동안에는 -7.24±3.53g의 정상군에 비해 유의성(P<0.01)있는 체중 감소가 인정되었으나, 이후 사망 예가 많아 Day7 이후의 체중 변화는 관찰할 수 없었다. G3-A군에서는

Day0~Day7, Day7~Day13 및 Day0~Day13 동안 각각 -3.31±1.52, -0.12±0.11 및 -3.43±1.53g으로 관찰되어 정상군에 비해 실험 전 기간동안 유의성(P<0.01)있는 현저한 체중의 감소가 관찰되었다. 또한 G4-A군에서도 유사하게 실험 전 기간동안 정상군에 비해 유의성(P<0.01)있는 증체량의 감소가 인정되었고, G5-A군에서도 Day7~Day13 동안 0.88±0.45g으로 관찰되어 증체량이 G0군과 유사하게 관찰되었으나, Day0~Day7, Day0~Day13에서는 각각 0.98±1.10, 1.86±0.78으로 관찰되어 정상군에 비해 유의성(P<0.01)있는 증체량의 감소가 인정되었다 (Table 1).

黃連解毒湯 추출물을 2주간 투여한 G-B군에서 최고용량을 투여한 G1-B군 경우 사망례가 많아 증체량을 관찰할 수 없었으며, G2-B군에서도 Day0~Day7 동안 -5.06±2.78g의 증체량을 보여 동일한 양의 斑猫만을 투여한 G2-A군과 유사하게 관찰되어 정상군에 비하여 유의성(P<0.01)있는 현저한 증체량의 감소를 나타내었고, Day7~Day13 동안에는 0.11±0.47g으로 관찰되어 G2-A군에 비하여 유의성(P<0.01)있는 증체량의 증가가 관찰되었으나, 여전히 정상군에 비하여 유의성(P<0.01)있는 증체량의 감소를 나타내었고, 실험 전 기간인 Day0~Day13 동안의 증체량 역시 -4.95±3.03g으로 관찰되어 G2-A군에 비하여 유의성(P<0.01)있는 증체량의 증가가 관찰되었으나, 여전히 정상군에 비하여 유의성(P<0.01)있는 증체량의 감소를 나타내었다. G3-B군에서는 Day0~Day7, Day7~Day13 및 Day0~Day13 동안 증체량이 각각 0.55±0.68, 0.21±0.20 및 0.76±0.73g으로 관찰되어 각각 G3-A군에 비하여 유의성(P<0.01)있는 증체량의 증가를 보였으나, G0군에 비하여서는 여전히 유의성(P<0.01)있는 증체량의 감소를 나타내었다. G4-B군에서도 G3-B군과 유사하게 G4-A군에 비하여 유의성(P<0.01)있는 증가를 나타내었고, Day0~Day7, Day7~Day13 및 Day0~Day13의 증체량은 정상군보다 비교적 낮은 수치를 나타내었으나 유의성은 인정되지 않았다. G5-B군에서는 Day0~Day7 및 Day0~Day13 동안 증체량이 각각 5.29±2.16 및 6.23±2.14g으로 관찰되어 각각 G5-A군에 비하여 유의성(P<0.01)있는 증체량의 증가를 나타내었고, Day7~Day13 동안에는 동일한 양의 斑猫만을 투여한 G5-A군보다 높은 수치를 나타내었으나 유의성은 인정되지 않았으며, 전 실험기간동안 G0군과 유사한 증체량의 수치를 나타내었다(Table 1).

〈Table 1〉 Body Weight Gains in Dried *Mylabris phalerata* Extract and *Hwangryunhaedoktang*-dosing Groups

Group ID	Day ¹⁾ 0 ~ Day 7	Day 7 ~ Day 13	Day 0 ~ Day 13
G0	5.12 ± 0.60 ²⁾	0.92 ± 0.34	6.04 ± 0.56
G1-A	ND ³⁾	ND	ND
G2-A	-7.24 ± 3.53 [*]	ND	ND
G3-A	-3.31 ± 1.52 [*]	-0.12 ± 0.11 [*]	-3.43 ± 1.53 [*]
G4-A	-1.58 ± 1.69 [*]	0.15 ± 0.56 [*]	-1.43 ± 1.88 [*]
G5-A	0.98 ± 1.10 [*]	0.88 ± 0.45	1.86 ± 0.78 [*]
G1-B	ND	ND	ND
G2-B	-5.06 ± 2.78 [*]	0.11 ± 0.47 ^{*,#}	-4.95 ± 3.03 ^{*,#}
G3-B	0.55 ± 0.68 ^{*,#}	0.21 ± 0.20 ^{*,#}	0.76 ± 0.73 ^{*,#}
G4-B	4.09 ± 1.95 [#]	0.87 ± 0.32 [#]	4.96 ± 1.95 [#]
G5-B	5.29 ± 2.16 [#]	0.94 ± 0.29	6.23 ± 2.14 [#]

G0: Inhaled group with saline only

G1~5-A: Dried *Mylabris phalerata* extract administered group at dosage level 2000, 1000, 500, 250 and 125mg/20ml/kg respectively

G1~5-B: *Hwangryunhaedoktang* 200mg/kg administered group after dosaging of Dried *Mylabris phalerata* extract respectively 2000, 1000, 500, 250 and 125mg/20ml/kg.

¹⁾ Days of dosing of Dried *Mylabris phalerata* extract after overnight faste

²⁾ Mean ± S. D.

³⁾ Not detected because of animal mortalities

* P<0.01 compared with that of G0

P<0.01 compared with that of equal dosage group in G-A

2. 사망률

무처치 정상군인 G0에서는 실험 전 기간동안 사망률이 관찰되지 않았으나, 斑猫 투여군인 G-A군에서는 용량 의존성의 사망률이 관찰되었다. G1-A군의 경우, 투여 당일인 Day0에 10마리 중 2마리가 사망하였고, Day5에 모든 실험동물이 사망하였다. G2-A군에서는 Day1에 2마리가 사망하였으며, Day8에 모든 실험동물이 사망하였다. 또한 G3-A군에서는 Day0에 1마리가 사망하였으며, Day13일에 걸쳐 10마리 중 6마리가 사망하였고, G4-A군에서는 Day0에 1마리가 사망하였으며, 실험 전 기간에 걸쳐 총 10마리 중 4마리가 사망하였다. G5-A군에서는 Day0에 1마리가 사망한 후 실험 전 기간에 걸쳐 10마리 중 3마리의 사망률이 관찰되었다(Table 2).

G-B군에서도 용량 의존적인 사망률이 관찰되었다. 즉, G1-B군에서는 동일한 양의 斑猫 만을 투여한 G1-A군과 유사하게 Day0에 1마리가 사망하였으며, Day6에 걸쳐 모든 실험동물이 사망하였다. G2-B군의 경우에는 Day0, Day1, Day2 및 Day4에 국한하여 각각 2, 1, 2 및 3마리가 사망하여 총 8마리의 실험동물이 사망하였으나, G3-B군의 경우에는 사망률이 Day0, 1 및 2에 국한되어 각각 1 마리씩 사망하여 실험 전 기간에 걸쳐 10마리 중 3마리가 사망하여 동일한 양의 斑猫 만을 투여한 G3-A군에 비하여 사망률이 적은 것으로 관찰되었다. 한편 G4-B군과 G5-B군에서는 실험 전 기간동안 사망률이 관찰되지 않아 실험 전 기간에 걸쳐 4마리 및 3마리의 사망률이 관찰된 G4-A군과 G5-A군에 비하여 현저히 낮은 사망률이 인정되었다(Table 2).

〈Table 2〉 Mortalities and LD₅₀ in Dried *Mylabris phalerata* Extract and *Hwangryunhaedoktang*-dosing Groups

Group ID	G0	G1-A	G1-B	G2-A	G2-B	G3-A	G3-B	G4-A	G4-B	G5-A	G5-B	
Days after Dosing	0 ¹⁾	0/10 ²⁾	2/10	1/10	0/10	2/10	1/10	1/10	1/10	0/10	1/10	0/10
	1	0/10	0/8	2/9	2/10	1/8	0/9	1/9	0/9	0/10	1/9	0/10
	2	0/10	1/8	3/7	3/8	2/7	2/9	1/8	1/9	0/10	1/8	0/10
	3	0/10	1/7	0/4	0/5	0/5	0/7	0/7	1/8	0/10	0/7	0/10
	4	0/10	5/6	3/4	2/5	3/5	0/7	0/7	0/7	0/10	0/7	0/10
	5	0/10	1/1	0/1	0/3	0/2	1/7	0/7	0/7	0/10	0/7	0/10
	6	0/10	0/0	1/1	1/3	0/2	1/6	0/7	1/7	0/10	0/7	0/10
	7	0/10	0/0	0/0	1/2	0/2	1/5	0/7	0/6	0/10	0/7	0/10
	8	0/10	0/0	0/0	1/1	0/2	0/4	0/7	0/6	0/10	0/7	0/10
	9	0/10	0/0	0/0	0/0	0/2	0/4	0/7	0/6	0/10	0/7	0/10
	10	0/10	0/0	0/0	0/0	0/2	0/4	0/7	0/6	0/10	0/7	0/10
	11	0/10	0/0	0/0	0/0	0/2	0/4	0/7	0/6	0/10	0/7	0/10
	12	0/10	0/0	0/0	0/0	0/2	0/4	0/7	0/6	0/10	0/7	0/10
13	0/10	0/0	0/0	0/0	0/2	0/4	0/7	0/6	0/10	0/7	0/10	
Total %	0%	100%	100%	100%	80%	60%	30%	40%	0%	30%	0%	
LD ₅₀ (limits)	GA: 268.86 (154.71 ~ 405.77) mg/kg GB: 662.05 (490.24 ~ 889.45) mg/kg											

G0, G1~5-A, G1~5-B: See the legend in 〈Table 1〉.

¹⁾ Days of dosing of Dried *Mylabris phalerata* and *Hwangryunhaedoktang* extract after overnight faste

²⁾ Died animal No./Total alive animal No.

3. 반수치사량(LD₅₀)

50%의 실험동물이 사망에 이르는 수치인 반수치사량(LD₅₀)은 斑猫의 경우 268.86mg/kg으로 관찰되었으며, 그 신뢰 한계는 154.71~405.77mg/kg으로 관찰되었다(Table 3). 한편 斑猫를 투여한 후 2주일간 黃連解毒湯을 경구투여한 경우에는 반수 치사량이 662.05mg/kg으로 斑猫 단독 투여군에 비하여 현저히 상승되는 것으로 관찰되었고, 그 신뢰 한계는 490.24~889.45mg/kg으로 관찰되었다(Table 3).

4. 임상증상

1) 식욕부진

G0군에서는 투여 당일인 Day0에 경미한 소견(±)을 나타낸 이후 별 다른 증상을 나타내지 않았으나, G1-A군의 경우 Day0에서부터 중등도의 식욕부진(++)을 나타낸 이후 점차 증상이 악화되어 모든 실험동물이 사망한 Day5까지 매우 심한 소견(++++)을 나타내었다. G2-A군 역시 Day0에서부터 경도의 식욕부진(+)을 나타낸 이후 점차 악화되었고, Day8까지 매우 심한 소견(++++)을 보였다. G3-A군에서는

Day0에 경도의 소견(+)을 보인 이후 점차 심해져 Day7에 가장 심한 소견(+++)을 보였으나, 점차 회복되어 Day11부터는 경미한 식욕부진(±)만 나타내었고, G4-A군에서는 Day7에 중등도로 가장 심한 식욕부진(++)을 보인 후 점차 회복되는 경향을 보였다. G5-A군에서는 Day0에 경도의 소견(±)을 보인 후 점차 악화되어 Day3에 경도의 소견(+)으로 진행되었으나 점차 회복되어, Day10부터는 정상으로 회복되었다(Table 3).

G1-B군에는 G1-A군에 비하여 Day4까지 현저히 경감된 식욕부진 증상을 나타내었으나, Day5부터 모든 동물이 사망한 Day6까지는 G1-A군과 동일한 증상을 나타내었다. G2-B군도 G2-A군에 비하여 현저히 감소된 식욕부진을 나타내었다. 즉, Day0에 경미한 식욕부진(±)을 보인 이후 차츰 그 정도가 증가되어 Day7에 가장 심한 소견(+++)을 나타내었으나, 이후 점차 감소하여 Day11부터는 정상으로 회복되었다. G3-B군의 경우에는 Day0~Day7에 경미한 소견(±)을 보인 후 Day8부터 정상으로 회복되었고, G4-B군 및 G5-B군에서도 Day0~Day5 및 Day0~Day1에 걸쳐 경미한 소견(±)만 보인 이후 정상으로 회복되었다(Table 3).

〈Table 3〉 The Degree of Anrexia in Dried *Mylabris phalerata* Extract and *Hwangryunhaedoktang*-dosing Groups

Group ID	G0	G1-A	G1-B	G2-A	G2-B	G3-A	G3-B	G4-A	G4-B	G5-A	G5-B
Days after Dosing	0 ¹⁾	± ²⁾	++	+	+	±	+	±	±	±	±
	1	—	++	+	+	+	+	±	±	±	±
	2	—	+++	+	++	+	+	±	±	±	—
	3	—	++++	+	+++	+	+	±	+	±	+
	4	—	++++	+++	+++	+	+	±	+	±	+
	5	—	++++	++++	+++	+	++	±	+	±	+
	6	—	ND ³⁾	ND	++++	++	++	±	+	—	±
	7	—	ND	ND	++++	+++	+++	±	++	—	±
	8	—	ND	ND	++++	+	++	—	±	—	±
	9	—	ND	ND	ND	±	+	—	±	—	±
	10	—	ND	ND	ND	±	+	—	±	—	—
	11	—	ND	ND	ND	—	±	—	±	—	—
	12	—	ND	ND	ND	—	±	—	±	—	—
13	—	ND	ND	ND	—	±	—	±	—	—	

G0, G1~5-A, G1~5-B: See the legend in 〈Table 1〉.

¹⁾ Days of dosing of Dried *Mylabris phalerata* and *Hwangryunhaedoktang* extract after overnight faste

²⁾ Degrees: ++++(Marked), +++(Severe), ++(Moderated), +(A few), ±(Rare) and —(not detect)

³⁾ Not detected because of animal mortalities

2) 운동실조

G0군에서는 전 실험 기간에 걸쳐 운동실조가 관찰되지 않은 반면, G1-A군의 경우 Day0에서부터 심한 운동실조(+++)를 나타낸 후 점차 증상이 악화되어 Day5까지 매우 심한 소견(++++)이 관찰되었고, G2-A군도 Day0에서부터 중등도의 운동실조(++)를 나타낸 이후 점차 악화되었고, Day8까지 매우 심한 소견(++++)을 보였다. G3-A군에서는 Day0에 경도의 소견(+)을 보인 후 점차 심해져 Day5~Day8에 가장 심한 소견(+++)을 보였으나, 점차 회복되어 Day13에는 경도의 운동실조(+)만 나타내었고, G4-A군에서는 G3-A군과 유사하게 Day7에 가장 심한 운동실조(+++)를 보인 후 점차 회복되는 경향을 보였다. G5-A군에서는 Day0에 경도의 소견(+)을 보인 후 점차 악화되어 Day4에 중등도의 소견(++)으로 진행되었으나 이후 점차 회복되어, Day11부터 정상으

로 회복되었다(Table 4).

G1-B군에서는 G1-A군과 유사하거나 다소 미약한 정도의 운동실조를 나타내었으나, G2-B군의 경우에는 Day 0에 경미한 소견(±)을 보인 후 점차 악화되어 Day7에 심한 정도의 소견(+++)으로 가장 심한 증상을 나타내었으며, 이후 점차 회복되어 Day12부터 완전히 회복되어 G2-A군보다 비교적 운동실조가 미약하였고 회복도 빨리 진행되는 것으로 관찰되었다. 또한 G3-B군의 경우에는 Day0에 경미한 소견(±)을 보인 후 점차 악화되어 Day3에 중등도의 소견(++)으로 가장 심한 증상을 나타내었으나, 이후 점차 회복되어 Day8부터 완전히 회복되었고, G4-B군에서는 Day0~Day7에 걸쳐 경미한 소견(±)만 보인 이후 정상으로 회복되었으며, G5-B군에서도 Day0~Day5에서만 경미한 운동실조(±) 증상이 관찰되었다(Table 4).

〈Table 4〉 The Degree of Ataxia in Dried *Mylabris phalerata* Extract and *Hwangryunhaedoktang*-dosing Groups

Group ID	G0	G1-A	G1-B	G2-A	G2-B	G3-A	G3-B	G4-A	G4-B	G5-A	G5-B	
Days after Dosing	0 ¹⁾	± ²⁾	+++	++	++	±	+	±	+	±	+	±
	1	—	+++	++	++	+	+	+	+	±	+	±
	2	—	+++	+++	++	+	++	+	++	±	+	±
	3	—	++++	+++	++	++	++	++	++	±	++	±
	4	—	++++	+++	+++	++	++	++	++	±	++	±
	5	—	++++	++++	+++	++	+++	±	++	±	++	±
	6	—	ND ³⁾	ND	+++	++	+++	±	++	±	+	—
	7	—	ND	ND	++++	+++	+++	±	+++	±	+	—
	8	—	ND	ND	++++	+	+++	—	++	—	±	—
	9	—	ND	ND	ND	+	++	—	+	—	±	—
	10	—	ND	ND	ND	±	+	—	±	—	±	—
	11	—	ND	ND	ND	±	+	—	±	—	—	—
	12	—	ND	ND	ND	—	+	—	±	—	—	—
13	—	ND	ND	ND	—	+	—	±	—	—	—	

G0, G1~5-A, G1~5-B: See the legend in 〈Table 1〉.

¹⁾ Days of dosing of Dried *Mylabris phalerata* and *Hwangryunhaedoktang* extract after overnight faste

²⁾ Degrees: ++++(Marked), +++(Severe), ++(Moderated), +(A few), ±(Rare) and -(not detect)

³⁾ Not detected because of animal mortalities

5. 소화관의 부검소견

1) 위장 출혈반점의 수적 변화

정상군인 G0군에서는 0.2 ± 0.42 개로 관찰되어 거의 관찰되지 않은 반면, 斑猫 투여군인 G1-A, G2-A, G3-A, G4-A 및 G5-A군에서는 각각 10.3 ± 1.89 , 8.4 ± 1.17 , 7.3 ± 1.42 , 5.3 ± 1.49 및 4.1 ± 1.49 개로 관찰되어 G0군에 비하여 유의성 ($P < 0.01$)있는 증가를 나타내었고 용량 의존성으로 출혈반점의 수적 증가가 관찰되었다.

G1-B와 G2-B군에서는 각각 9.3 ± 1.64 및 6.1 ± 1.52 개가 관찰되어 G1-A 및 G2-A군과 유사하게 정상군에 비하여 유의성 ($P < 0.01$)있는 증가를 나타내었으나, G2-B군은 G2-A군에 비하여 유의성 ($P < 0.01$)있는 출혈반점의 감소 역시 인정되었다. G3-B, G4-B 및 G5-B군에서는 각각 3.2 ± 1.81 , 1.5 ± 0.71 및 0.2 ± 0.42 개로 관찰되어 동일한 양의 斑猫만을 투여한 각각의 군에 비하여 유의성 ($P < 0.01$)있는 출혈반점의 감소가 인정되었다. 그러나 G5-B를 제외한 모든 黃連解毒湯 투여군에서 정상군인 G0군에 비하여서는 유의성 ($P < 0.01$)있는 용량 의존성 증가가 인정되었다(Table 5).

2) 소장 출혈반점의 수적 변화

정상군인 G0군에서는 0.5 ± 0.53 개로 관찰되어 거의 관찰되지 않은 반면, 斑猫 투여군인 G1-A, G2-A, G3-A, G4-A 및 G5-A군에서는 각각

28.3 ± 6.02 , 19.4 ± 2.55 , 16.3 ± 2.83 , 15.4 ± 4.84 및 13.3 ± 2.63 개로 관찰되어 G0군에 비하여 유의성 ($P < 0.01$)있는 증가를 나타내었고 용량 의존성으로 출혈반점의 수적 증가가 관찰되었다.

G1-B 및 G2-B군에서는 각각 18.5 ± 2.27 및 13.2 ± 2.69 개로 관찰되어 G1-A 및 G2-A군에 비하여 각각 유의성 ($P < 0.01$)있는 감소를 나타내었으나, 정상군에 비하여서는 여전히 유의성 ($P < 0.01$)있는 출혈반점의 증가가 인정되었고, G3-B와 G4-B군에서는 각각 9.2 ± 1.87 과 2.5 ± 1.43 개로 관찰되어 G3-A 및 G4-A군에 비하여 각각 유의성 ($P < 0.01$)있는 감소를 나타내었으나, 정상군에 비하여서는 여전히 유의성 ($P < 0.01$)있는 출혈반점의 증가가 인정되었다. G5-B군에서는 0.5 ± 0.71 개로 관찰되어 동일한 양의 斑猫만을 투여한 G5-A군에 비하여 유의성 ($P < 0.01$)있는 출혈반점의 감소가 인정되었고, 정상군과 유사한 수치를 나타내었다(Table 5).

3) 대장 출혈반점의 수적 변화

정상군인 G0군에서는 0.2 ± 0.42 개로 관찰되어 거의 관찰되지 않은 반면, 斑猫 투여군인 G1-A, G2-A, G3-A, G4-A 및 G5-A군에서는 각각 5.3 ± 1.95 , 5.2 ± 0.92 , 4.3 ± 1.16 , 3.6 ± 1.35 및 2.9 ± 1.85 개로 관찰되어 G0군에 비하여 유의성 ($P < 0.01$)있는 증가를 나타내었고 용량 의존성으로 출혈반점의 수적 증가가 관찰되었다.

G1-B 및 G2-B군에서는 각각 3.2 ± 1.32 및

2.1±1.20개로 관찰되어 G1-A 및 G2-A군에 비하여 각각 유의성(P<0.05, P<0.01)있는 감소를 나타내었으나, 정상군에 비하여서는 여전히 유의성(P<0.01)있는 출혈반점의 증가가 인정되었고, G3-B군에서는 0.8±1.03개로 관찰되어 G3-A군에 비하여 유의성(P<0.01)있는 감소를 나타내었으나, 정상군에 비하여

서는 여전히 유의성(P<0.01)있는 출혈반점의 증가가 인정되었다. G4-B 및 G5-B군에서는 각각 0.3±0.70 및 0.2±0.42개로 관찰되어 동일한 양의 斑猫만을 투여한 G4-A 및 G5-A군에 비하여 각각 유의성(P<0.01)있는 출혈반점의 감소가 인정되었고, 정상군과 유사한 수치를 나타내었다(Table 5).

〈Table 5〉 Number of Hemorrhagic and/or Erythematous Spots in Gastrointestinal Tracts of Dried *Mylabris phalerata* Extract and *Hwangryunhaedoktang*-dosing Groups

Group ID	Stomach	Small intestine	Large intestine
G0	0.2 ± 0.42 ¹⁾	0.5 ± 0.53	0.2 ± 0.42
G1-A	10.3 ± 1.89*	28.3 ± 6.02*	5.3 ± 1.95*
G2-A	8.4 ± 1.17*	19.4 ± 2.55*	5.2 ± 0.92*
G3-A	7.3 ± 1.42*	16.3 ± 2.83*	4.3 ± 1.16*
G4-A	5.3 ± 1.49*	15.4 ± 4.84*	3.6 ± 1.35*
G5-A	4.1 ± 1.29*	13.3 ± 2.63*	2.9 ± 1.85*
G1-B	9.3 ± 1.647*	18.5 ± 2.27* [#]	3.2 ± 1.32* ^{##}
G2-B	6.1 ± 1.52* [#]	13.2 ± 2.69* [#]	2.1 ± 1.20* [#]
G3-B	3.2 ± 1.81* [#]	9.2 ± 1.87* [#]	0.8 ± 1.03** [#]
G4-B	1.5 ± 0.71* [#]	2.5 ± 1.43* [#]	0.3 ± 0.70 [#]
G5-B	0.2 ± 0.42 [#]	0.5 ± 0.71 [#]	0.2 ± 0.42 [#]

G0, G1~5-A, G1~5-B: See the legend in 〈Table 1〉.
¹⁾ Mean ± S. D.
 * P<0.01 compared with that of G0
 ** P<0.05 compared with that of G0
 # P<0.01 compared with that of equal dosage group in G-A
 ## P<0.05 compared with that of equal dosage group in G-A

6. 간의 부검소견에 미치는 영향

1) 간종대

정상군인 G0군에서는 간종대 소견이 전혀 관찰되지 않은 반면, 모든 斑猫 투여군에서는 중등도 이상의 간종대 소견(++)을 나타내었고, G1-B군에서만 동일한 양의 斑猫만을 투여한 군과 유사하게 관찰되었을 뿐, 그외 斑猫의 투여용량이 1000mg/kg 이하인 G2~5-B군들에서는 동일한 양의 斑猫만을 투여한 군보다 비교적 경미한 간종대 소견이 인정되었고, G5-B군에서는 정상군과 유사하게 간종대 소견이 관찰되지 않았다(Table 6).

2) 간총혈

정상군인 G0군에서는 간총혈 소견이 전혀 관찰되지 않은 반면, 모든 斑猫 투여군에서는 중등도 이상의 간총혈 소견(++)을 나타내었고, 斑猫 투여 후 黃連解毒湯을 투여한 군의 경우에는 G1-B군에서만 동일한 양의 斑猫만을 투여한 군과 유사하게 관찰되었을 뿐, 斑猫의 투여용량이 1000mg/kg 이하인 G2~5-B군들에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 군보다 비교적 경미한 간총혈 소견이 인정되었고, 특히 가장 낮은 용량의 斑猫를 경구투여한 후 黃連解毒湯을 투여한 G5-B군에서는 정상군과 유사하게 간총혈 소견이 관찰되지 않았다(Table 6).

〈Table 6〉 The Degrees of Liver Enlargement and Congestion in Dried *Mylabris phalerata* Extract and *Hwangryunhaedoktang* -dosing Groups

Group ID	Enlargement of liver	Congestion of liver
G0	— ¹⁾	—
G1-A	++++	++++
G2-A	+++	+++
G3-A	+++	+++
G4-A	+++	+++
G5-A	++	++
G1-B	++++	++++
G2-B	++	++
G3-B	+	+
G4-B	±	±
G5-B	—	—

G0, G1~5-A, G1~5-B: See the legend in 〈Table 1〉.
¹⁾ Degrees: ++++(Marked), +++(Severe), ++(Moderated), +(A few), ±(Rare) and -(not detect)

7. 혈중 gastrin 함량에 미치는 영향

무처치 대조군인 G0군의 경우 혈중 gastrin 함량이 144.29±27.07pg/ml로 관찰된 반면, 斑猫를 투여한 G1-A, G2-A, G3-A, G4-A 및 G5-A군에서는 각각 927.68±452.55, 848.58±146.15, 431.27±176.87, 305.41±115.24 및 218.59±68.85pg/ml로 관찰되어 모든 군에서 G0군에 비하여 유의성(P<0.01)있는 혈중 gastrin 수치 증가를 나타내었으며, 투여한 斑猫의 용량에 비례적인 용량 의존성 상승이 인정되었다.

斑猫를 투여한 후 黃連解毒湯을 투여한 G1-B, G2-B, G3-B, G4-B 및 G5-B군에서는 각각 841.59±182.55, 481.27±120.12, 215.29±37.68, 199.41±45.43 및 139.37±25.41pg/ml로 관찰되었는데, 최고 용량의 斑猫를 투여한 G1-B군에서는 동일한 양의 斑猫만을 투여한 G1-A군과 유사하게 G0군에 비하여 유의성(P<0.01)있는 혈중 gastrin 수치의 증가를 나타내었으나, G2-B, G3-B, G4-B 및 G5-B군에서는 동일한 양의 斑猫만을 투여한 G2-A, G3-A, G4-A 및 G5-A군에 비하여 각각 유의성(P<0.05, P<0.01)있는 혈중 gastrin 수치의 감소를 나타내었다. 그러나 G5-B군을 제외한 G3-B 및 G4-B군에서는 여전히 G0군에 비하여 유의성(P<0.01)있는 혈중 gastrin의 상승이 인정되었다 (Table 7).

8. 혈중 somatostatin 함량에 미치는 영향

무처치 대조군인 G0군의 경우 혈중 somatostatin 함량이 23.18±2.86pg/ml로 관찰된 반면, 斑猫를 투여한 G1-A, G2-A, G3-A, G4-A 및 G5-A군에서는 각각 9.45±2.20, 10.18±3.46, 12.15±3.39, 16.59±3.45 및 19.48±3.29pg/ml로 관찰되어 모든 군에서 G0군에 비하여 유의성(P<0.01, P<0.05)있는 혈중 somatostatin 수치의 감소를 나타내었으며, 투여한 斑猫의 용량에 비례적인 용량 의존성 감소가 인정되었다.

斑猫를 투여한 후 黃連解毒湯을 투여한 G1-B, G2-B, G3-B, G4-B 및 G5-B군에서는 각각 11.29±1.45, 16.55±4.03, 21.29±3.35, 22.49±4.29 및 24.09±3.08pg/ml로 관찰되었는데, 고용량 투여군인 G1-B과 G2-B군에서는 동일한 양의 斑猫만을 투여한 G1-A 및 G2-A군에 비하여 각각 유의성(P<0.01, P<0.05)있는 혈중 somatostatin 수치의 증가를 나타내었으나, 여전히 정상군에 비하여서는 유의성(P<0.01)있는 감소가 인정되었다. G3-B, G4-B 및 G5-B군에서는 동일한 양의 斑猫만을 투여한 G3-A, G4-A 및 G5-A군에 비하여 각각 유의성(P<0.01)있는 혈중 somatostatin 수치의 증가를 나타내었으며, 정상군인 G0군과 유사하게 관찰되었다 (Table 7).

〈Table 7〉 The Changes of Serum Gastrin and Somatostatin Levels in Dried *Mylabris phalerata* Extract and *Hwangryunhaedoktang* -dosing Groups

Group ID	gastrin levels (pg/ml)	somatostatin levels (pg/ml)
G0	144.29 ± 27.07 ¹⁾	23.18 ± 2.86
G1-A	927.68 ± 452.55 [*]	9.45 ± 2.20 [*]
G2-A	848.58 ± 146.15 [*]	10.18 ± 3.46 [*]
G3-A	431.27 ± 176.87 [*]	12.15 ± 3.93 [*]
G4-A	305.41 ± 115.24 [*]	16.59 ± 3.45 [*]
G5-A	218.59 ± 68.85 ^{**}	19.48 ± 3.29 ^{**}
G1-B	841.59 ± 182.55 [*]	11.29 ± 1.45 ^{*,##}
G2-B	481.27 ± 120.12 ^{*,#}	16.55 ± 4.03 ^{*,#}
G3-B	215.29 ± 37.68 ^{*,#}	21.29 ± 3.35 [#]
G4-B	199.41 ± 45.43 ^{*,##}	22.49 ± 4.92 [#]
G5-B	139.37 ± 25.41 [#]	24.09 ± 3.08 [#]

G0, G1~5-A, G1~5-B: See the legend in 〈Table 1〉.
¹⁾ Mean ± S. D.
^{*} P<0.01 compared with that of G0
^{**} P<0.05 compared with that of G0
[#] P<0.01 compared with that of equal dosage group in G-A
^{##} P<0.05 compared with that of equal dosage group in G-A

考 察

斑猫는 芫青科에 속하는 가뢰(길나잠이)의 乾死體로서¹⁾ 크기와 형태에 따라 南方大斑猫와 黃黑小斑猫, 産地에 따라 土斑猫와 漢(唐)斑猫로 구분하며, 炮制에 따라 生斑猫와 米斑猫로 분류된다^{6-7,28)}.

斑猫의 성분은 cantharidin($C_{10}H_{12}O_4$)을 약 1-1.2% 함유하고 이외에 지방 12%, 수지질, 의산, 색소 등으로 구성되어 있으며 이중 cantharidin은 독성을 일으키는 주요 성분으로 알려져 있다²⁾.

약리학적으로 外用하면 發泡作用과 發毛促進作用이 있고 內服하면 抗炎症作用, 抑菌作用, 白血球數增加作用 性的興奮作用 등이 있으며 특히 癰疽積聚를 散結시키는 功效가 있어서 癌腫治療에 應用한다고 알려져 있다³⁻⁴⁾.

斑猫에 관한 실험 연구로 玄¹⁰⁾이 斑猫가 부종을 수반하는 관절질환에 유효하나 신배설기능에 장애를 유발할 수 있음을, 趙¹¹⁾는 斑猫와 斑猫의 주성분인 cantharidin의 항염증 효과에 대하여 보고한 것처럼, 斑猫의 효능에 대한 실험연구는 지속적으로 보고되고 있고 斑猫의 독성에 대해서도 입증은 되어 있으나, 斑猫의 독성을 解毒시키는 방법에 대한 실험연구는 아직 접하지 못하였다.

黃連解毒湯은 火熱을 治療하는 清熱解毒의 대표적인 處方으로 外感이나 五臟不調和의 內因, 五志過極의 諸熱邪를 瀉火解毒하여 一切의 火熱로 因한 三焦熱盛, 大熱煩狂, 口燥咽乾, 錯語不眠, 或 吐血發斑, 癰腫疔毒, 舌紅苔黃, 脈數有力的의 症狀를 治療한다^{26,27)}. 方中의 黃芩은 肺火를 上焦에서 瀉하고, 黃連은 脾火를 中焦에서 瀉하며, 黃柏은 腎火를 下焦에서 瀉하고, 梔子は 三焦의 火를 膀胱으로 從하여 出하게 한다²⁹⁾.

黃連解毒湯의 독성실험에 관한 연구로 崔³⁰⁾가 黃連解毒湯 煎液이 thioacetamide 독성으로 인한 대사장애에 유효함을, 韓³¹⁾은 黃連解毒湯이 CCl_4 및 알콜로 유발된 간 및 신독성에 대해 보호효과가 있음을 보고한 바 있다.

이에 저자는 斑猫의 독성과 제반 중독증의 주약제로 널리 사용되는 黃連解毒湯이 斑猫에 의한 독성에 미치는 영향을 비교 연구하기 위하여 2000, 1000, 500, 250 및 125mg/kg의 斑猫를 단회 투여한 후, 체중, 임상증상, 사망률, 반수치사량, 간 및 소화관의 부검소견과 함께 혈중 gastrin 및 somatostatin의 변화를 관찰하고, 동일한 양의 斑猫를 투여한 후, 2주일간 200mg/kg의 黃連解毒湯을 투여한 군에서 이들 소견을 관찰 비교하였다.

본 실험의 결과 斑猫를 투여한 실험동물의 체중은

용량 의존성으로 감소되었고, 사망률은 용량 의존성으로 증가되었으며, 식욕부진과 운동실조를 주로 하는 임상증상은 이전의 보고¹⁴⁾와 유사하게 용량 의존성으로 관찰되어 斑猫 자체의 독성이 비교적 강한 것으로 나타났다. 斑猫를 투여한 후 2주동안 매일 200mg/kg의 黃連解毒湯 추출물을 투여한 군 중 2000mg/kg과 같은 최고용량 투여군에서는 동일한 양의 斑猫만을 투여한 실험군과 유사한 임상증상, 체중의 감소 및 사망률을 나타낸 반면, 斑猫 1000mg/kg 이하의 용량을 투여한 후 黃連解毒湯 추출물 투여군에서는 동일한 양의 斑猫만을 투여한 군에 비하여 각각 이들 소견들이 현저히 저하되는 것으로 나타나, 黃連解毒湯에 의해 斑猫의 독성이 감소 또는 차단되는 것으로 생각된다.

본 실험의 결과 수컷 마우스에 있어서 斑猫의 반수치사량은 268.86mg/kg으로 관찰되었는데, 이는 斑猫 투여에 의한 치사량에 대한 이전의 보고들이 없으므로 정확한 비교는 곤란하나, 가장 독성이 강한 cantharidin 유도체인 endothal thioanhydride이 마우스에서 복강 투여시 반수치사량이 0.3mg/kg³²⁾으로 알려져 있어, 본 실험에서의 斑猫의 치사량을 cantharidin 함량과 고려해보면 경구투여시 마우스의 반수치사량은 斑猫에 포함되어 있는 cantharidin이 약 1%로 가정할 때 2.7mg/kg으로 계산되므로 이는 cantharidin의 복강 주사시의 반수치사량³²⁾과 유사한 결과로 간주할 수 있을 것으로 생각된다. 斑猫 투여후 黃連解毒湯을 2주간 투여한 경우에는, 수컷 마우스에서의 반수 치사량이 662.05mg/kg으로 약 2배 이상의 증가를 나타내었다. 이와 같은 결과로 미루어 보아 斑猫에 의한 사망률이 黃連解毒湯의 병용에 의해 감소되는 것으로 생각된다.

소화관 장애 특히 위장관의 출혈, 흥반 또는 미란은 cantharidin의 주요 독성 증상 중 가장 현저한 병변으로¹²⁻¹⁵⁾, 특히 상부 소화기계에서 가장 심하며¹²⁾, cantharidin에 중독된 사람에서는 위장관 점막의 박리가 관찰할 수 있다¹⁵⁾. 본 실험에서도 투여 용량에 상관없이 모든 실험동물에서 위장관의 출혈 병소가 관찰되었는데, 이들 소화관의 출혈 병소는 소장에서 가장 다수 발견되었으며, 위장 및 대장의 순으로 관찰되어 이전의 보고^{12,14,15,33)}와 유사하였다. 斑猫와 黃連解毒湯 추출물을 병용하여 투여한 군 중 斑猫를 2000mg/kg으로 투여한 최고용량 투여군에서는 동일한 양의 斑猫만을 투여한 군과 유사한 병증을 나타내었으나, 1000mg/kg의 이하의 투여군에서는 동일한 양의 斑猫 단일 투여군보다 각각 현저히 감소되는 경향을 나타내었는데, 이는 黃連解毒湯의 병용에 의해 소화관에 대한 cantharidin 독성이 현저히 감소되는 것으로

생각된다.

또한 cantharidin은 간에 있는 단백질의 인산화효소 2A(protein phosphatase 2A)와 결합하여 간독성을 일으키는데¹⁶⁻¹⁷⁾, cantharidin을 복강주사한 마우스에서 간중대와 간층혈이 급속히 유발되며¹⁸⁾, 그 기전은 간의 특정부위에 cantharidin이 결합되므로써 간독성이 유발된다³⁴⁾. 본 실험의 결과 斑猫 또는 斑猫와 黃連解毒湯 추출물을 병용 투여한 모든 실험동물에서 현저한 간중대 및 간층혈 소견이 인정되어, 이전의 보고¹⁸⁾와 일치하였으며, 투여한 용량 의존성으로 이들 간 손상이 유발되는 것으로 관찰되었으나, 斑猫와 黃連解毒湯 추출물을 병용 투여한 실험군, 특히 1000mg/kg 이하 용량군에서는 동일한 양의 斑猫만을 투여한 실험군에 비하여 간 손상 소견이 현저히 감소된 것으로 관찰되었으므로 黃連解毒湯이 斑猫 독성에 의한 간독성에 대해 보호 또는 치유 효능이 있는 것으로 생각된다.

Gastrin은 위 유문부에서 90%, 나머지는 십이지장에서 관찰되는데 위산과 pepsin의 분비를 유도하는 기능 이외에 위장관 운동 촉진, 위점막의 벽세포 자극 증식 등의 작용을 가지며, 소화관 장애 시에는 혈중 및 소화관내 분포와 함량이 크게 변하게 된다³⁵⁾. 만성 위염³⁶⁾, 위암³⁷⁾ 환자에서 혈중 gastrin의 함량이 증가하며, 특히 위궤양과 같은 소화관 점막의 손상 시에 증가하게 된다³⁸⁻³⁹⁾.

본 실험의 결과 무처리 정상군에서는 혈중 gastrin 함량이 144.29±27.07pg/ml로 관찰되어 정상 수치(<150pg/ml³⁵⁾)로 관찰되었으나, 斑猫 투여군에서는 용량 의존성으로 현저한 혈중 gastrin 함량의 증가가 관찰되었는데 이는 斑猫 투여에 의한 소화관 손상에서 기인된 것으로 생각되며, 이와 같은 결과는 소화관에서 관찰된 출혈 반점과 일치되는 소견을 나타내었다. 그러나 2000mg/kg 투여군을 제외한 斑猫와 黃連解毒湯 추출물을 병용하여 투여한 실험군에서는 동일한 양의 斑猫만을 투여한 실험군에 비하여 현저한 혈중 gastrin 함량의 감소가 관찰되어, 黃連解毒湯의 병용에 의해 소화관 손상이 경감되는 것으로 생각된다.

Somatostatin은 위장관 내분비세포나 신경세포, 특히 위전정부 점막의 내분비세포와 췌장 소도의 D 세포에 주로 존재한다⁴⁰⁾. Somatostatin은 대부분의 호르몬에 대한 억제 작용을 하는데 gastrin, cholecystokinin, secretin, glucagon, GIP, insulin, motilin 등의 분비를 저하하며, 그 단독으로도 위산분비와 췌액분비를 감소시키고, 소장에서의 아미노산, 포도당 및 중성지방의 흡수를 억제하며, 부교감신경말단에서의 아세틸콜린 분비를 억제한다⁴⁰⁾.

Somatostatin은 소화관의 생리 작용에 큰 영향을 미치며, 소화관의 장애 특히 궤양시에 현저히 감소된다³⁷⁾.

본 실험의 결과 무처리 정상군에서는 혈중 Somatostatin 함량이 23.18±2.86pg/ml로 관찰되어 정상 수치(23.25±13.59pg/ml³⁶⁾)와 유사하게 관찰되었으나, 斑猫 투여군에서는 용량 의존성으로 혈중 somatostatin 함량이 현저하게 감소되었는데, 이는 斑猫 투여에 의한 소화관 손상에서 기인된 것으로 생각되며, 이와 같은 결과는 소화관에서 관찰된 출혈 반점과 일치되는 소견을 나타내었다. 그러나 斑猫와 黃連解毒湯 추출물을 병용하여 투여한 실험군에서는 동일한 양의 斑猫만을 투여한 실험군에 비하여 현저한 혈중 somatostatin 함량의 증가가 관찰되어, 黃連解毒湯의 병용 투여에 의해 소화관 손상이 경감되는 것으로 생각된다.

이상에서 斑猫 투여에 의해 체중감소, 식욕부진과 운동실조의 임상증상, 전 소화관의 출혈반점의 증가, 간중대 및 간층혈 소견과 같은 독성증상들이 투여 용량 의존성으로 관찰되었고 斑猫의 반수 치사량은 268.86mg/kg으로 관찰되어 斑猫의 심한 독성 유발 가능성이 인지되었으며, 黃連解毒湯 추출물을 斑猫와 같이 투여한 경우 이러한 독성 증상들이 2000mg/kg 투여군에서는 동일한 양의 斑猫만을 투여한 군과 유사하였으나, 1000mg/kg 이하의 투여군에서는 동일한 양의 斑猫만을 투여한 각각의 군보다 용량 의존성으로 독성이 완화되어 黃連解毒湯의 병용에 의해 斑猫의 독성이 감소된 것으로 생각되며 향후 黃連解毒湯과 斑猫 약물간의 상호작용에 대하여 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

結 論

斑猫의 독성 및 黃連解毒湯이 斑猫에 의한 독성에 미치는 영향을 비교 연구하기 위해 수컷 ICR 마우스에 2000, 1000, 500, 250 및 125mg/kg의 斑猫와 斑猫를 투여한 후 2주일간 200mg/kg의 黃連解毒湯을 투여한 군에서 이들 소견을 비교 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 斑猫 투여군에서는 체중의 감소가 관찰되었으며, 黃連解毒湯을 투여한 실험군에서는 대조군에 비하여 체중감소의 폭이 감소되었다.
2. 斑猫 투여군에서는 사망률의 증가가 관찰되었으며, 黃連解毒湯을 투여한 실험군에서는 대조군에 비하

여 사망률이 감소되었다.

3. 斑猫의 경구투여시 반수 치사량은 268.86mg/kg으로 관찰되었으나, 斑猫 투여 후 黃連解毒湯을 투여한 실험군에서는 662.05mg/kg으로 증가되었다.
4. 斑猫 투여군에서 식욕부진, 운동실조의 임상증상이 관찰되었으며, 黃連解毒湯을 투여한 실험군에서는 대조군에 비하여 임상증상의 정도가 경감되었다.
5. 斑猫 투여군에서 소화관의 출혈 반점과 간중대 및 간층혈 소견이 관찰되었으며, 黃連解毒湯을 투여한 실험군에서는 대조군에 비하여 이들 소견이 감소되었다.
6. 斑猫 투여군에서 증가된 혈중 gastrin 함량이 黃連解毒湯을 투여한 실험군에서는 대조군에 비하여 현저히 감소되었다.
7. 斑猫 투여군에서 감소된 혈중 somatostatin 함량이 黃連解毒湯을 투여한 실험군에서는 대조군에 비하여 현저히 증가되었다.

參考文獻

1. 李尙仁, 安德均, 辛民教, 盧昇鉉, 李暎鍾, 金先熙. 韓藥臨床應用. 서울:成輔社. 1990:537.
2. 陸昌洙, 金成萬. 漢藥의 藥理, 成分, 臨床應用. 서울:癸丑文化社. 1982:932-3.
3. 洪性範. 臨床抗癌中草藥. 서울:成輔社. 1990:43-5.
4. 楊倉量. 毒藥本草. 北京:中國中醫藥出版社. 1988:994-5, 999.
5. 許浚. 東醫寶鑑. 서울:大成出版社. 1990:570.
6. 李時珍. 本草綱目. 北京:人民衛生出版社. 1982:2269-70.
7. 陶弘景. 神農本草經. 北京:人民衛生出版社. 1982:123.
8. 汪昂. 本草備要. 서울:高文社. 1974:229-30.
9. 楊東喜. 本草備要解析. 新竹:國興出版社. 1976:654-5.
10. 玄庸權. 斑猫의 鎮痛 消炎 效果와 尿中 creatinine 排泄量 및 cantharidin 含量에 관한 研究. 경희대학교. 1986.
11. 趙忠植, 金哲中. 斑猫와 cantharidin의 抗炎症效果에 대한 研究. 大田大學校 韓醫學研究所 論文集. 1998:6(2):471-82.
12. Karras DJ, Farrell SE, Harrigan RA, Henreting FM, Gealt L. Poisoning from "Spanish fly" (cantharidin). Am. J. Emerg. Med. 1996;14:478-83.
13. Poletini A, Crippa O, Ravagli A, Saragoni A. A fatal case of poisoning with cantharidin. Forensic Sci. Int. 1992;56:37-43.
14. Helman RG, Edwards WC. Clinical features of blister beetle poisoning in equids: 70 cases(1983-1996). J. Am. Vet. Med. Assoc. 1997;211:1018-21.
15. Till JS, Majmudar BN. cantharidin poisoning. South Med. J. 1981;74:444-7.
16. Eldridge R, Casida JE. cantharidin effects on protein phosphatases and the phosphorylation state of phosphoproteins in mice. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1995;130:95-100.
17. Kawamura N, Li YM, Engel JL, Dauben WG, Casida JE. Endothal thioanhydride : structural aspects of unusually high mouse toxicity and specific binding site in liver. Chem. Res. Toxicol. 1990;3:318-24.
18. Graziano MJ, Casida JE. Comparison of the acute toxicity of endothal and cantharidic acid on mouse liver in vivo. Toxicol. Lett. 1987;37:143-8.
19. Shawley RV, Rolf LL Jr. Experimental cantharidiasis in the horse. Am. J. Vet. Res. 1984;45:2261-6.
20. Fisch HP, Reutter FW, Gloor F. Lesions of the kidney and the efferent urinary tract due to cantharidin. Schweiz Med. Wochenschr. 1978;108:1664-7.
21. Tagwireyi D, Ball DE, Loga PJ, Moyo S. cantharidin poisoning due to "Blister beetle" ingestion. Toxicon. 2000;38:1865-9.
22. Schmitz DG. cantharidin toxicosis in horses. J. Vet. Intern. Med. 1989;3:208-15.
23. Harrisberg J, Deseta JC, Cohen L, Temlett J, Milne FJ. cantharidin poisoning with neurological complications. S. Afr. Med. J. 1984;65:614-5.
24. Zouvanis M, Feldman C, Smith C, Promnitz DA, James S, Seftel HC. Renal and neuromuscular respiratory failure--is

- this a syndrome associated with cantharidin poisoning? S. Afr. Med. J. 1994;84:814-6.
25. Cheng KC, Lee HM, Shum SF, Yip CP. A fatality due to the use of cantharides from *Mylabris phalerata* as an abortifacient. Med. Sci. Law. 1990;30:336-40.
 26. 葛洪. 肘後備急方. 北京:人民衛生出版社 1983:32.
 27. 王燾. 外臺秘要. 北京:華夏出版社 1993:14.
 28. 于華光. 常用中草藥的加工炮製. 北京:金盾出版社. 1992:274-5.
 29. 黃榮宗. 中醫急症方精選. 四川:四川科學技術出版社. 1988:22-3.
 30. 崔大善. 黃連解毒湯煎液이 thioacetamides 毒性으로 인한 代謝障礙에 미치는 效果에 대한 實驗的研究. 경희대학교. 1971.
 31. 韓永善. 黃連解毒湯이 肝 및 腎毒性에 미치는 影響. 경산대학교. 1999.
 32. Li YM, Mackintosh C, Casida JE. Protein phosphatase 2A and its [3H] cantharidin/[3H] endothall thioanhydride binding sites. Inhibitor specificity of cantharidin and ATP analogues. Biochem. Pharmacol. 1993;46:1435-43.
 33. Penrith ml. Naude TW. Mortality in chickens associated with blister beetle consumption. J. S. Afr. Vet. Assoc. 1996;67:97-9.
 34. Graziano MJ, Pessah IN, Matsuzawa M, Casida JE. Partial characterization of specific cantharidin binding sites in mouse tissues. Mol. Pharmacol. 1988;33:706-12.
 35. Konda Y, Kamimura H, Yokota H, Hayashi N, Sugano K, Takeuchi T. gastrin stimulated the growth of gastric pits with less-differentiated features. Am. J. Physiol. 1999;277:G773-84.
 36. Mihaljevic S, Katicic M, Karner I, Vuksic-Mihaljevic Z, Dmitrovic B, Ivandic A. The influence of *Helicobacter pylori* infection on gastrin and somatostatin values present in serum. Hepatogastroenterology, 2000;47:1482-4.
 37. Konturek PC, Konturek SJ, Bielanski W, Karczewska E, Pierzchalski P, Duda A, Starzynska T, Marlicz K, Popiela T, Hartwich A, Hahn EG. Role of gastrin in gastric cancerogenesis in *Helicobacter pylori* infected humans. J. Physiol. Pharmacol. 1999;50:857-73.
 38. Takeno S, Noguchi T, Kubo N, Sato T, Uchida Y, Moriuchi A. Development of an inveterate gastroduodenal ulcer caused by antral G-cell hyperplasia of stomach (pseudo-Zollinger-Ellison Syndrome): report of a case. Surg. Today, 2000;30:923-7.
 39. Brzozowski T, Konturek SJ, Drozdowicz D, Dembinski A, Stachura J. Healing of chronic gastric ulcerations by L-arginine. Role of nitric oxide, prostaglandins, gastrin and polyamines. Digestion, 1995;56:463-71.
 40. 이말순. 한국재래산양의 위장관내분비세포에 관한 면역조직화학적 연구. 대구효성카톨릭대학교. 1996.