

## ICR 마우스를 이용한 귀비탕 열수 추출물의 단회투여 독성 실험

한국 한의학 연구원

이지혜, 음현애, 정태호, 이윤희, 엄영란, 임남희, 김동선, 이재훈, 마진열

### ABSTRACT

#### Single Dose Oral Toxicity Study of the *Gwibi-tang* Extract in ICR Mice

Ji-Hye Lee, Hyun-Ae Eum, Tae-Ho Chung, Yoon-Hee Lee, Young-Ran Um,  
Nam-Hui Yim, Dong-Seon Kim, Jae-Hoon Lee, Jin-Yeul Ma  
Korea Institute of Oriental Medicine

**Purpose:** This study was performed to evaluate the single dose oral toxicity of *Gwibi-tang* extract in ICR mice.

**Methods:** 0(control group), 1250, 2500 and 5000 mg/kg of *Gwibi-tang* extracts were orally administered to 20 male and 20 female ICR mice. After single oral administration of *Gwibi-tang* extract to ICR mice, we observed number of the death, clinical signs, changes of body weights for 14 days. After 14 day of *Gwibi-tang* extract administration, all mice were sacrificed and major organs were observed.

**Results:** Compared with the control group, we could not find any toxic signs in the mortalities, clinical signs, body weight changes, necropsy findings and hematological values in all treated groups(1250, 2500 and 5000 mg/kg).

**Conclusions:** LD<sub>50</sub> value of *Gwibi-tang* extracts may be over 5000 mg/kg and it may have no side toxic effect to ICR mice.

**Key words:** *Gwibi-tang*, single dose toxicity, Safety, LD<sub>50</sub>

## I. 서 론

귀비탕은 宋代 嚴用和가 처음 創方하고<sup>1)</sup>, 明代 薛己가 當歸와 遠志를 첨가하여 완성된 것으로<sup>2)</sup> 東醫寶鑑<sup>3)</sup>에서도 이를 따르고 있으며, 補氣養血과 安神行氣의 약물로 조합되어 益氣補血 健脾養心하는 효능으로 心脾虛損證인 心神不寧, 氣血虧虛, 脾不統血의 증후에 응용되고 있고, 憂思로 勞傷心脾하여 나타나는 諸神經症에 적용되는 처방<sup>4,5)</sup>으로, 특히 부인과 질환에서 月經不順, 血崩, 胎漏, 浦熱內熱, 帶下 등에 활용되고 있다<sup>6)</sup>.

한방처방이나 한약재에 대한 관심이 크게 증가하면서 귀비탕의 효능을 과학적으로 검증하기 위한 다양한 이화학적 연구가 이루어졌다. 조 등<sup>7)</sup>이 난소적출로 유발된 백서의 골다공증에 개선 효과가 있음을 보고하였으며, 이 등<sup>8)</sup>은 귀비탕이 EV로 유도된 흰쥐의 다낭성 난소에서 낭성 난포 수 감소 및 난포의 성숙을 유도하는 효과가 있는 것으로 보고하였고, 정 등<sup>6)</sup>은 배란 난자수 및 정상 난자수의 증가와 체외 수정 후 배발생율을 증가시킴으로써 생식능력을 높이는 효능이 있음을 보고함으로써, 귀비탕의 부인과 질환에 대한 효능을 실험적으로 검증하였다. 또한 항 스트레스<sup>9-11)</sup>, 학습능력 향상 효과<sup>12)</sup> 등에도 효과가 있음이 보고되었다.

최근 한방처방 및 한약재에 대한 독성 평가가 활발히 진행되고 있으며 단미제

에 대한 독성연구로는 半夏<sup>13)</sup>, 竹瀝<sup>14)</sup>, 麻黃<sup>15)</sup>, 人參<sup>16)</sup> 등에서, 복합 처방에 대한 연구로는 오적산<sup>17)</sup>, 십전대보탕<sup>18)</sup>, 태음조위탕<sup>19)</sup>, 육미지황탕<sup>20)</sup> 등에서 경구 단회투여 및 반복투여, 생식독성에 대한 실험이 각각 수행되었다. 하지만 귀비탕은 활용도 및 실험적 연구가 다양함에도 불구하고 안전성에 대한 연구는 미비한 실정이다. 이에 본 연구에서는 최근 제기되고 있는 한방처방의 오남용으로 인한 독성과 안전성 문제에 대한 자료를 확보하기 위하여 식품의약품안전청 고시 제 2005-60호 의약품등의 독성시험방법의 “비임상시험 관리기준”(2005년 10월 25일)에 따라 암·수 ICR 마우스를 이용하여 귀비탕에 대한 단회투여독성을 실험적으로 평가하고자 하였다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 시험물질

본 실험에서 사용한 귀비탕의 처방구성과 원산지 및 구입처는 Table 1, 2와 같다. 처방구성에 따른 각 한약재들은 중량의 10배에 달하는 생수(화이트, 경남 산청군 삼장면 덕교리 800)에 1시간 동안 침적시킨 다음 180분 동안 전탕추출법(한국, 경서추출기 cosmos-660)에 의한 시험물질 추출을 실시하였으며, 추출한 시험물질은 동결건조기(한국, 일신 FD5512)를 사용하여 분말 형태로 조제하여 실험에 이용하였다(수율 : 22.35%).

Table 1. Raw Herbal Materials Used in This Study

약재명	원산지	생산자(수입자)	소매자
당귀 (當歸)	한국	강원도 평창군 진부면 두일 1 장형래	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
용안육 (龍眼肉)	태국	충북 보은군 보은읍 길상리 22-9 동경종합상사(주)	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
산조인 (酸棗仁)	중국	대전광역시 동구 중동 23-4 백제허브	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
원지 (遠志)	중국	경기 남양주시 용정리 80-5 허브팜	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
인삼 (人蔘)	한국	충남 금산군 금산읍 신대리 551-1 전용산	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
황기 (黃芪)	한국	충북 제천시 송학면 장곡리 유재현	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
백출 (白朮)	한국	경북 영천시 화북면 구전리 685 황보연수	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
복신 (茯神)	중국	서울 동대문구 제기동 822-6 현진제약	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
목향 (木香)	중국	경기도 포천시 음현리 324 진형제약(주)	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
감초 (甘草)	중국	서울 동대문구 제기동 1173 태경제약	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
생강 (生薑)	한국	-	북대전농협
대조 (大棗)	한국	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사

Table 2. The Prescription of *Gwibi-tang*

No.	Herb	Scientific Name	Dose(g)
1	당귀(當歸)	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	200
2	용안육(龍眼肉)	<i>Euphoria longana L.</i>	200
3	산조인(酸棗仁)	<i>Zizyphi Semen</i>	200
4	원지(遠志)	<i>Polygala tenuifolia</i>	200
5	인삼(人蔘)	<i>Ginseng Radix Alba</i>	200
6	황기(黃芪)	<i>Astragali Radix</i>	200
7	백출(白朮)	<i>Atractylodis Rhizoma Alba</i>	200
8	복신(茯神)	<i>Hoelen Cum Radix</i>	200
9	목향(木香)	<i>Aucklandiae Radix</i>	100
10	감초(甘草)	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	60
11	생강(生薑)	<i>Zingiber officinale Roscoe</i>	124
12	대조(大棗)	<i>Zizyphi Fructus</i>	100
Total weight			1,984

## 2. 실험동물 및 사육환경

실험구역은 한국한의학연구원 동물실험실에서 실시하였으며, 암·수 ICR 마우스(나라바이오텍, 서울특별시 강남구 청담동 71-22 나라B/D) 5주령을 실험에 사용하였다. 동물입수 시, 외관을 육안으로 검사한 후, 동물실에서 순화시키고 그 중 건강한 동물을 골라 실험에 사용하였다. 순화 기간 중, 일반 임상증상을 관찰하여 건강한 동물을 암·수 20 마리씩 선정하여 체중범위에 따른 무작위법에 의하여 군 분리를 실시한 후, 본 실험에 사용하였다. 본 실험은 실험동물윤리위원회의 심의를 거쳤으며, 순화 및 실험기간 동안의 사육환경은 온도  $23\pm 3^{\circ}\text{C}$ , 상대습도  $50\pm 10\%$ , 환기횟수는 시간당 12~16회, 조명은 12시간 명암주기(점등 7:00, 소등 19:00), 조도는 150~300 Lx로 조정하여 일정한 사육환경 조건을 유지하였다. 그리고 실험동물용 고품사료(PMI nutrition, USA)와 물은 자유 섭취 조건으로 하였다.

## 3. 실험군 및 한약제투여

5주령 마우스에 대한 단회투여 경구독성을 평가하기 위하여 귀비탕의 투여 용량은 경구투여 한계용량 5000 mg/kg을 기준으로 하여 공비 0.5로 각각 3개 군을 설정하였으며, 대조군을 포함하여 암·수 ICR 마우스를 각각 4개의 용량군으로 나누었다. 투여 경로는 한방 임상에서 가장 널리 이용되고 있는 경구투여법을 이용하였으며, 각 용량군의 한약제는 투여 직전에 멸균생리식염수에 희석하여 실험에 공시하였다. 실험물질에 의한 독성을 평가하기 위하여 실험물질 투여 전 동물을 하룻밤 절식시켰으며, 경구투여

용 일회용 존데와 주사관을 이용하여 배부 피부 고정법으로 몸체를 고정한 후 경구 투여 하였다.

## 4. 임상증상 및 부검

임상 증상은 투여 직후부터 6시간 동안 매시간 관찰하였으며, 그 후 14일(1일 1회) 동안 일반증상 관찰법에 의하여 동물의 행동, 자극에 대한 반응성, 각성도 및 경계성, 자세 및 보행이상 등에 대한 일반 증상을 관찰하였으며<sup>21)</sup>, 모든 동물에 대하여 투여 전과 투여 후 1, 3, 7, 14일에 체중변화를 측정하였다. 실험동물을 희생하기 전날 밤 18시간 절식시킨 후 다음날 아침 Zoletil 50(Virbac S.A, France)과 Xylazine hydrochloride(바이엘 코리아 주식회사, 경기도)을 복강 내 주사하여 마취시킨 후 개복하여 혈액을 채취하였다. 혈액 채취 및 방혈 후, 주요 내부 장기의 병변을 육안적으로 관찰하였고, 간, 심장, 신장, 폐, 비장을 적출하여 생리식염수로 3회 이상 헹군 후 수분을 제거하고 무게를 측정하였다.

## 5. 혈구분석

혈액학적 검사는 WBC(white blood cell), RBC(red blood cell), HGB(hemoglobin), HCT(hematocrit), MCHC(Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration), MCH(Mean Corpuscular Hemoglobin), MCV(Mean Corpuscular Volume), PLT(platelet)를 혈구분석기 Coulter counter(Coulter Co., Miami, FL, U.S.A)를 이용하여 측정하였다.

## 6. 통계학적 방법

실험결과는 SPSS package program

(version 12.0)을 이용하여 평균과 표준편차를 구하였으며 실험군간의 차이의 유의성은 one-way ANOVA(analysis of variance)와 Dunnet test에 의하여  $p < 0.05$  수준에서 검증하였다.

### III. 결 과

#### 1. 치사율 및 LD<sub>50</sub>

실험물질 투여 14일 간 실험동물의 사망개체 수를 관찰한 결과는 Table 3과 같

다. 1250, 2500, 5000 mg/kg 용량의 귀비탕 추출물을 경구로 단회 투여한 시험물질 투여군과 멸균생리식염수를 단회 경구 투여한 대조군의 암·수 ICR 마우스를 14일 동안 관찰한 결과 사망동물은 관찰되지 않았다.

따라서 본 실험의 경우 한계용량(5000 mg/kg/day)까지 경구 투여하여도 사망을 관찰할 수 없어 LD<sub>50</sub> 값은 산출되지 않았다.

Table 3. Mortality of Male and Female ICR Mice Treated with *Gwibi-tang* Extract

Sex	Group	Days after treatment														LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13		14
Male	CON	0/5*	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	>5000 mg/kg
	T <sub>1</sub>	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
	T <sub>2</sub>	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
	T <sub>3</sub>	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
Female	CON	0/5*	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	>5000 mg/kg
	T <sub>1</sub>	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
	T <sub>2</sub>	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
	T <sub>3</sub>	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	

CON; Control group, T<sub>1</sub>; Extraction of *Gwibi-tang* 1250 mg/kg(day) Medication Group, T<sub>2</sub>; Extraction of *Gwibi-tang* 2500 mg/kg(day) Medication Group, T<sub>3</sub>; Extraction of *Gwibi-tang* 5000 mg/kg(day) Medication Group.

\* : Values are expressed as No. Dead/No. animal.

#### 2. 임상 증상

Table 4와 같이 1250, 2500, 5000 mg/kg 용량의 귀비탕 추출물을 경구로 단회 투여한 시험물질 투여군과 대조군의 암·수 ICR 마우스를 14일 동안 관찰한 결과 보행 장애, 행동이상, 웅크림, 설사, 부종, 호흡촉박, 몸단장, 뛰어오름, 유루, 무기력증, 구토, 비루, 마비, 유연 등 시험 물질 투여와 관련된 어떠한 임상증상의 이상소견도 관찰되지 않았다.

#### 3. 체중 변화

실험물질 투여 후 14일 동안 실험동물의 체중변화를 관찰한 결과는 Fig. 1과 같다. 실험 물질 투여 후 1250, 2500, 5000 mg/kg 용량의 귀비탕 투여군과 대조군 모두 개시체중에 비하여 체중이 증가하였으며, 체중 증가량은 통계적으로 유의한 차이가 나지 않았다. 또한 투여 전 (0day), 투여 후 1, 3, 7, 14일 모두 시험 물질에 의한 유의한 체중 감소 및 증가는 관찰할 수 없었다.

Table 4. Clinical Signs of Male and Female ICR Mice Treated with *Gwibi-tang* Extract

Variable	Sex		Male				Female			
	Group	CON	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	CON	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	
	No. of animal	5	5	5	5	5	5	5	5	
Ataxia		0/5*	0/5	0/5	0/5	0/5*	0/5	0/5	0/5	
Bizarre Behavior		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
Crouching		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
Diarrhea		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
Edema		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
Gasping		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
Grooming		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
Jumping		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
Lacrimation		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
Lethargy		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
Nausea		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
Nasal Discharge		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
Paralysis		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
Salivation		0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	

CON; Control group, T<sub>1</sub>; Extraction of *Gwibi-tang* 1250 mg/kg(day) Medication Group, T<sub>2</sub>; Extraction of *Gwibi-tang* 2500 mg/kg(day) Medication Group, T<sub>3</sub>; Extraction of *Gwibi-tang* 5000 mg/kg(day) Medication Group.

\* : Values are expressed as No. abnormal/No. animal.

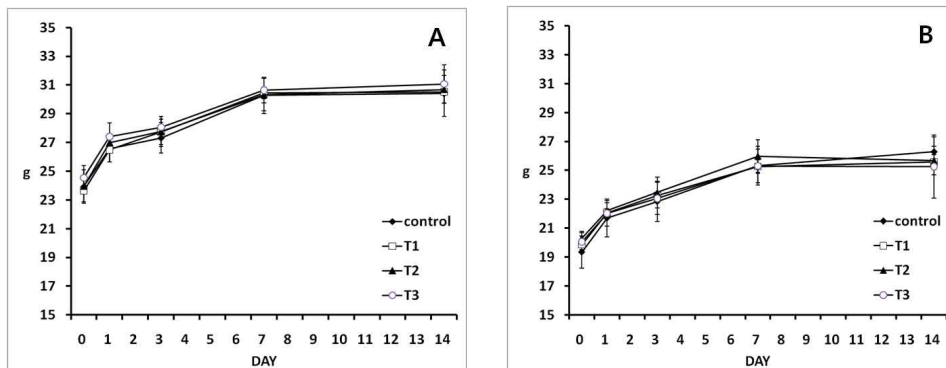


Fig. 1. Means of body weights of male(A) and female(B) ICR mice treated with *Gwibi-tang* extract.

CON; Control group, T<sub>1</sub>; Extraction of *Gwibi-tang* 1250 mg/kg(day) Medication Group, T<sub>2</sub>; Extraction of *Gwibi-tang* 2500 mg/kg(day) Medication Group, T<sub>3</sub>; Extraction of *Gwibi-tang* 5000 mg/kg(day) Medication Group.

The data are presented as mean±SD.

#### 4. 부검 소견 및 장기무게 측정

실험 종료 시, 모든 실험동물을 부검하여 주요 내부 장기의 육안적 소견을 관찰한 결과 1250, 2500, 5000 mg/kg 용량의

귀비탕 추출물 투여군과 대조군 모두에서 심장, 폐, 흉선, 간, 신장, 부신, 비장, 위, 대장 맹장 등의 주요 내부 장기에 대한 외관상의 어떠한 이상 병변도 발견되

지 않았다.

실험물질 단회 투여 14일 후 실험동물의 장기의 무게는 Table 5와 같다. 1250 mg/kg 농도의 귀비탕을 투여한 수컷의 비장, 암컷의 간에서 정상대조군과 비교하여 감소가 관찰되었으나, 이것은 암수 모두에게 공통으로 나타난 것이 아니며, 고용량에서 감소가 관찰되지 않아 용량 의존성이 인정되지 않아, 귀비탕의 독성으로 인한 결과로 보기 어렵다. 또한 그 외의 간, 신장, 심장, 폐 모두에서 정상대조군과 비교하여 유의한 차이가 나타나지 않았다.

### 5. 혈구분석

실험물질 단회 투여 14일 후, 혈액학적 검사를 실시한 결과는 Table 6과 같다. WBC, RBC, HGB, HCT, MCHC, MCH, MCV, PLT을 검사한 결과 정상대조군과 비교하여 1250 mg/kg 용량의 귀비탕을 투여한 수컷의 PLT, 암컷의 WBC 수치가 감소됨을 관찰하였다. 하지만 이는 암수 공통으로 나타난 것이 아니며, 고용량에서 감소가 관찰되지 않아 용량 의존성이 인정되지 않으며, 이외 다른 수치들은 정상대조군과 비교하여 유의한 차이가 나타나지 않았다.

Table 5. Organ weights of Male and Female ICR Mice Orally Treated with *Gwibi-tang* Extract

Sex	Group	No. of animal	Organ weight(g)					
			Liver	Kidney-L	Kidney-R	Heart	Lung	Spleen
Male	CON	5	1.26±0.07	0.20±0.01	0.20±0.02	0.13±0.00	0.17±0.02	0.11±0.01
	T <sub>1</sub>	5	1.20±0.07	0.20±0.02	0.21±0.02	0.12±0.01	0.17±0.01	0.09±0.02*
	T <sub>2</sub>	5	1.24±0.07	0.21±0.02	0.21±0.02	0.13±0.01	0.18±0.01	0.11±0.01
	T <sub>3</sub>	5	1.35±0.14	0.22±0.02	0.21±0.02	0.12±0.01	0.18±0.01	0.11±0.01
Female	CON	5	1.00±0.06	0.14±0.01	0.13±0.01	0.10±0.01	0.17±0.01	0.11±0.01
	T <sub>1</sub>	5	0.87±0.05*	0.14±0.01	0.14±0.01	0.10±0.01	0.17±0.02	0.10±0.02
	T <sub>2</sub>	5	0.91±0.06	0.14±0.01	0.14±0.00	0.10±0.00	0.17±0.01	0.11±0.01
	T <sub>3</sub>	5	0.91±0.06	0.14±0.01	0.14±0.01	0.10±0.01	0.18±0.02	0.11±0.02

CON; Control group, T<sub>1</sub>; Extraction of *Gwibi-tang* 1250 mg/kg(day) Medication Group, T<sub>2</sub>; Extraction of *Gwibi-tang* 2500 mg/kg(day) Medication Group, T<sub>3</sub>; Extraction of *Gwibi-tang* 5000 mg/kg(day) Medication Group.

The data are presented as mean±SD.

\* :  $p < 0.05$  vs. con

Table 6. Levels of Hematological Analysis in Male and Female ICR Mice Orally Treated with *Gwibi-tang* Extract

Sex	Group	No. of animal	WBC ×1000	RBC ×10 <sup>6</sup>	HGB g/dl	HCT %	MCV fl	MCH pg	MCHC g/dl	PLT ×1000
Male	CON	5	4.16 ±1.24	8.06 ±0.13	8.76 ±0.23	40.60 ±0.94	50.34 ±0.54	10.84 ±0.11	21.58 ±0.30	1242.00 ±138.09
	T <sub>1</sub>	5	5.40 ±2.04	7.79 ±0.36	8.08 ±0.77	40.06 ±3.36	51.64 ±6.59	10.38 ±0.54	20.38 ±3.02	810.00 ±374.37*
	T <sub>2</sub>	5	3.56 ±0.47	7.93 ±0.40	8.52 ±0.80	42.24 ±6.76	53.14 ±6.71	10.76 ±0.92	20.44 ±2.58	1092.00 ±132.17
	T <sub>3</sub>	5	4.66 ±1.04	8.32 ±0.60	9.10 ±0.55	41.94 ±3.25	50.44 ±0.75	10.96 ±0.25	21.70 ±0.63	1106.00 ±212.08
	CON	5	3.70 ±0.88	7.90 ±0.45	8.82 ±0.68	41.20 ±2.87	52.06 ±1.42	11.14 ±0.51	21.40 ±0.45	874.00 ±131.45
Female	T <sub>1</sub>	5	2.06 ±0.60*	8.25 ±0.36	9.04 ±0.29	41.94 ±1.28	50.90 ±0.75	10.98 ±0.16	21.56 ±0.09	818.00 ±155.31
	T <sub>2</sub>	5	2.84 ±0.45	8.01 ±0.43	8.86 ±0.39	41.54 ±1.59	51.90 ±1.19	11.06 ±0.27	21.34 ±0.21	1084.00 ±153.56
	T <sub>3</sub>	5	4.02 ±0.66	8.06 ±0.42	8.84 ±0.48	41.20 ±1.93	51.12 ±0.58	10.96 ±0.15	21.44 ±0.17	988.00 ±112.78
	CON	5	3.70 ±0.88	7.90 ±0.45	8.82 ±0.68	41.20 ±2.87	52.06 ±1.42	11.14 ±0.51	21.40 ±0.45	874.00 ±131.45

CON; Control group, T<sub>1</sub>; Extraction of *Gwibi-tang* 1250 mg/kg(day) Medication Group, T<sub>2</sub>; Extraction of *Gwibi-tang* 2500 mg/kg(day) Medication Group, T<sub>3</sub>; Extraction of *Gwibi-tang* 5000 mg/kg(day) Medication Group.

The data are presented as mean±SD.

\* : p < 0.05 vs. con

#### IV. 고 찰

최근 중국산 한약재의 수입과 대량 생산으로 오염에 대한 독성 문제가 심각한 사회문제로 대두됨에 따라 한약의 독성에 대한 문제가 폭넓게 제기되어 한의학계 스스로의 독성평가에 대한 실험연구가 요구되고 있다. 귀비탕은 宋代 嚴의 濟生方에 최초로 수록된 처방으로, 심계 및 불면, 신경쇠약, 우울증, 불안초조, 학습기억장애 등에 활용되며, 기능성 자궁출혈이나 월경과다 등의 부인과 치료에 효과적인 것으로 보고되고 있다. 하지만 귀비탕의 효능에 대한 실험적 연구는 다양하게 이루어 졌으나, 그 안전성에 연구는 전무한 실정으로, 본 연구에서는

귀비탕의 안전성에 대한 자료를 마련하기 위하여 “의약품등의 독성시험기준(식품의약품안전청고시 제 2005-60호, 2005. 10.21)”에 의거하여 ICR 마우스에 대한 단회투여 급성독성실험을 실시하였다. 투여경로는 귀비탕의 임상적용 경로를 고려하여 경구로 단회 투여를 실시하였으며, 투여용량은 단회 경구투여 최고용량인 5000 mg/kg을 고농도로 설정하였고, 공비 0.5로 2500, 1250 mg/kg의 용량을 추가로 설정하였다. 즉, 귀비탕 열수 추출물은 암·수 ICR 마우스에 0(control), 1250, 2500, 5000 mg/kg 용량으로 각각 단회 경구투여 하였고, 이후 14일 간 사망율, 체중, 임상증상을 관찰하였으며, 실험종료 시 혈액채취 후 부검하여 내부 장



기의 이상 병변 유무에 대한 육안적 소견을 관찰하였다. 그 결과 0, 1250, 2500, 5000 mg/kg 용량으로 투여한 모든 암·수 ICR 마우스에 대하여 사망이 관찰되지 않았고, 이로 인하여 LD<sub>50</sub>은 산출할 수 없었다. 또한 시험기간 동안 각 농도의 귀비탕 추출물을 투여한 시험물질 투여군과 대조군에서 경구 투여 후 1, 3, 7, 14일의 체중에서 유의한 차이가 나타나지 않았고, 전 시험기간 동안 특이한 임상증상이 나타나지 않았으며, 부검소견에서도 내부 장기에 대한 어떠한 육안적 이상병변도 관찰되지 않았다. 주요 혈액학적 검사 및 장기 무게 측정 결과, 1250 mg/kg 용량의 귀비탕을 투여한 수컷에서 비장 무게와 PLT 수치의 감소가 관찰되었고, 암컷의 간 무게와 WBC 수치의 감소가 관찰되었으나, 고용량에서 감소가 관찰되지 않는 등, 용량 의존적으로 유의한 차이가 나지 않았을 뿐 아니라 육안적 병변소견 또한 발견되지 않아, 독성 증상으로 간주하기 어렵다. US Environmental Protection Agency OPPTS 870.100<sup>22)</sup>에 따르면 일반적으로 반수 치사량이 5000~15000 mg/kg인 물질을 무독성 물질로 규정하고 있다. 본 연구에서 귀비탕은 ICR 마우스에 투여할 수 있는 최고용량인 체중 kg 당 5 g의 용량으로 경구투여 시, 사망 예는 물론 어떠한 유의한 임상증상을 유발하지 않아 급성독성이 없는 안전한 물질로 사료된다.

## V. 결 론

본 연구에서는 귀비탕의 급성독성을 실험적으로 평가하고자 ICR 마우스에

시험물질을 투여한 후 임상증상 및 부검소견, 치사율과 체중변화 등의 관찰 및 혈액학적검사를 실시한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 시험기간 중 모든 실험동물에서 사망 동물이 관찰되지 않아, LD<sub>50</sub> 값은 산출되지 않았다.
2. 시험물질 투여로 인한 체중변화 및 독성증상은 관찰되지 않았다.
3. 실험 종료 시, 모든 동물의 장기에 대하여 육안적 병변을 관찰하였으나 이상 병변은 관찰되지 않았다.
4. 실험 종료 시 채취한 혈액으로 혈액학적 검사를 실시한 결과 용량 의존적으로 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

이상의 결과로 귀비탕은 실험동물에 대하여 급성 독성이 없는 한의약물로서 그 효능규명을 통한 활용이 기대된다.

- 투 고 일 : 2010년 10월 21일
- 심 사 일 : 2010년 11월 2일
- 심사완료일 : 2010년 11월 9일

## 감사의 글

이 연구는 교육과학기술부 지원 한국한의학연구원 기관고유사업 K10050의 지원을 받아 수행되었음.

## 참고문헌

1. 嚴用和. 重訂嚴氏濟生方. 北京:인민위생출판사. 1980:115-7.
2. 薛己. 內科摘要. 江蘇:江蘇科學技術出

- 版社. 1985:41-2.
3. 許浚. 東醫寶鑑. 內景篇. 서울:대성문화사. 1992:56, 173.
  4. 신재용. 방약합편해설. 서울:정보사. 2000:60.
  5. 권혁란 등. 귀비탕가감방이 구속 Stress 유발 백서에 미치는 영향. 대한한방소아과학회지. 2005;19(2):99-114.
  6. 정연철 등. 귀비탕이 자성생쥐의 생식 능력과 Caspase-3, MAPK, MPG 유전자 발현에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2007;3(20):13-34.
  7. 조성희, 유동열. 귀비탕 및 귀비탕가자하거가 난소적출로 유발된 흰쥐의 골다공증에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2007;20(4):24-40.
  8. 이연경 등. 귀비탕이 Estradiol Valerate로 유도된 흰쥐의 다낭성 난소에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2008;21(3):60-74.
  9. Lee TY et al. Effects of Kwibi-tang on the specific immune response after immobilization stress in C57BL/6 mice. Korean Journal Oriental Physiology & Pathology. 2003;17(5):1208.
  10. 은재순, 송정모. 귀비탕이 Stress 부하 후 혈중 호르몬 및 비특이적 면역반응에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2004;18(1):172-8.
  11. 김학재, 최준혁, 임성우. 스트레스와 에탄올로 유발된 mouse의 위점막 손상에 대한 귀비탕의 예방효과. 대한한의학회지. 2003;24(1):155-68.
  12. 이정아 등. Chronic Mild stress로誘發된 憂鬱症 모델 흰쥐에 대한 歸脾湯의 實驗的 研究. 동의신경정신과학회지. 2001;12(1):123-35.
  13. Lee JE et al. Four-week repeated-dose toxicity study on Pinellia Extract. The Korean journal of laboratory animal science. 2003;19:127-41.
  14. 장인규, 홍남두. 죽력의 독성시험 및 약효학적 연구. 대한한방내과학회지. 1985;2:83-101.
  15. Theoharides TC. Sudden death of a healthy college student related to ephedrine toxicity from a mahuang-containing drink. J. Clin Psychopharmacol. 1997;17:437-9.
  16. 한종현 등. 인삼잎과 줄기 혼합 추출물의 영양성분, Ginsenoside 함량 및 기본적 안전성 평가. 한국식품영양과학회지. 2004;33(5):778-84.
  17. 엄영란 등. ICR 마우스를 이용한 오직산의 급성독성 실험. 대한한방부인과학회지. 2009;22(3):135-42.
  18. 마진열 등. SD 랫드를 이용한 십전대보탕의 급성 독성 연구. 동의생리병리학회지. 2008;22(5):1192-5.
  19. 유태원 등. 태음조위탕의 경구 투여에 의한 SD계 흰쥐의 아급성 독성 시험 연구. 동의생리병리학회지. 2009;23(4):848-52.
  20. 한상백 등. 십전대보탕과 육미지황탕이 실험동물의 모체에 미치는 생식독성학적 연구. 대한예방한의학회지. 2007;11(2):159-74.
  21. Hayes AW. Hayes Toxicology. New York:Raven press. 1984:17-9.
  22. U.S. Environmental Protection Agency. Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.00, Acute Toxicity Testing Background. Washington:US EPA August. 1998.