

원저

오약순기산 발효물의 급성 독성에 관한 연구

이지혜 · 곽동훈 · 김태수 · 마진열

한국한의학연구원

Study on Acute Toxicity of Fermented *Ohyaksungi-san* (*Wuyaoshunqi-san*) Extracts

Ji-Hye Lee, Tae Soo Kim, Dong Hoon Kwak, Jin-Yeul Ma

Korea Institute of Oriental Medicine

Objectives

The purpose of this study was to investigate the acute toxicity with oral administration in ICR mice of *Ohyaksungi-san* fermented with *Lactobacillus sp.*

Methods

In single oral administered toxic test, four groups were administrated different dosages(0, 1250, 2500, 5000 mg/kg) of fermented *Ohyaksungi-san*. After single oral administration, we observed number of death, clinical signs, body weight changes, hematological values and autopsy.

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

These results indicate that the LD₅₀ value of fermented *Ohyaksungi-san* extract might be over 5000 mg/kg and it have no side toxic effect to ICR mice

Key Words : *Ohyaksungi-san*, Fermentation, Safety, LD₅₀

- 교신저자 : Jin Yeul Ma, Ph.D, Kor.Inst. of Medicine (KIOM), 461-24 JeonMinDong, Yuseung-Gu, Daejeon 305-811, Korea
Tel: +82-42-868-9466 Fax: +82-42-868-9573 E-mail: jyema@kiom.re.kr
- 접수: 2011년 12월 02일 수정: 2011년 12월 16일 채택: 2011년 12월 17일

I. 서론

오약순기산은 理氣 및 順氣 시키는 麻黃, 烏藥 등의 생약을 기본으로 하여 氣鬱을 소통시키는 처방으로 徧身頑麻, 骨節疼痛, 言語蹇澀, 口眼喎斜 등의 병증에 理氣의 목적으로 사용되는 처방이다¹⁾. 현재 오약순기산에 대한 연구로는 혈관성 질환 및 심박수에 대한 영향^{2,3)}, 좌골신경 기능 향상 및 신경회복 효과⁴⁾, 항염⁵⁾, 항비만⁶⁾, 국소 뇌 혈류량 증가⁷⁾, 관절염을 개선⁸⁾시키는 등의 약리효능이 있음이 보고되었다.

장내에는 *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Lactobacillus*, 대장균, *Clostridium* 등의 다양한 균이 존재한다. 특히 몇몇 균종은 단백질, 당질, 난소화성물질을 분해시키고, 소화 및 흡수에 직접적으로 작용하는 하는 것으로 보고되었다⁹⁾. 한약재 혹은 한방처방은 소화기관에 직접 흡수될 수 없는 고분자구조의 유용 물질이 다량 존재한다. 이러한 성분은 배당체가 비배당체로 분해되는 등 저분자 구조로 전환 되어야만 흡수 및 대사될 수 있다. 하지만 약효성분으로 전환시키는 능력은 개인차가 있으며, 대사를 시킬 수 없는 사람들은 약효성분의 약효를 기대하기 쉽지 않다¹⁰⁾. 본 연구에서는 오약순기산의 약효성분 흡수를 증진을 위하여 *Lactobacillus* 유산균을 이용하여 발효하였다. *Lactobacillus* 속 균주는 포유류의 장관에 정상적으로 일정한 균총을 생성하여 분포하고 있어 안전성이 높으며, 유제품 및 식품의 발효에 가장 일반적으로 이용되고 있다. 최근 *Lactobacillus* 유산균을 이용하여 십전대보탕¹¹⁾ 및 오약순기산¹²⁾을 발효한 결과 발효전에 비하여 성분의 변화 및 효능의 증가가 관찰되었음이 보고되었다. 연구에 따르면, 유산균으로 발효한 한방처방에서 고분자 지표성분이 감소되고 unknown compounds의 함량이 증가하는 등 고분자 유효성분이 생물전환 되었

으며 생물전환 된 발효한방처방에서 뇌세포 보호 활성이 증가하였음이 보고되는 등 한방처방이 유산균 발효 과정을 거침으로서 약효가 강화됨이 보고되었다.

하지만 오약순기산 열수 추출물이 오랜 세월 동안 임상에서 사용되고, 실험동물에 대한 독성연구가 보고된데 비하여¹³⁾, 오약순기산 발효물은 사용례가 없을 뿐 아니라 독성연구 또한 전무한 상황이다. 이에 본 연구에서는 오약순기산 발효물의 효능평가 이전에 안전성에 대한 자료를 마련하고자 단회투여 독성시험을 실시하였다. 경구 단회투여 독성시험은 시험물질을 고용량으로 단회 투여함으로써, 반수치사율, 개략적 치사량, 최대 내성용량 및 표적장기를 산출할 수 있으며, 이는 시험물질에 대한 전신 또는 국소 독성 여부의 관련성을 관찰할 수 있게 해준다. 본 연구는 식품의약품안전청 고시 제 2009-116호 의약품 등의 독성시험방법¹⁴⁾에 따라 실시하였으며, 유의한 결과가 관찰되었기에 보고하는 바이다.

II. 재료 및 방법

1. 시험물질 제조

본 실험에서 사용한 오약순기산의 처방구성과 원산지 및 구입처는 Table I 과 같다. 처방구성에 따른 각 한약재들은 중량의 10배에 달하는 생수(화이트, muhak, Korea)에 1시간동안 침적시킨 다음 180분 동안 전탕추출법(cosmos-660, Gyeongseo extractor, Korea)에 의한 시험물질 추출을 실시하였다. 발효 오약순기산 제조를 위하여 오약순기산 열수 추출물은 pH가 8.0으로 조절되었으며, 121℃에서 15분간 가압멸균한 후 유산균을 접종하여 48시간 동안 37℃에서 배양하였다. 균주로 사용된 것

Table 1. The Prescription of *Ohyaksungi-san*

Herb	Scientific Name	Dose	생산자(수입자)	판매자
마황	<i>Ephedrae Herba</i>	300	안동시 수하동 311-1 풍산제약	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
진피	<i>Citrus unshiu</i>	300	제주시 도련 2동 1811-2 조용찬	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
오약	<i>Linderae Radix</i>	300	서울 동대문구 계기동 1173 태경제약	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
천궁	<i>Cnidii Rhizoma</i>	200	경북 영주시 완산동 925-25 임해구	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
백지	<i>Angelicae Dahuricae Radix</i>	200	경북 안동시 안막동 77-15 권오석	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
백강잠	<i>Bombysis Corpus</i>	200	경북 영천시 완산동 915-15 (주) 류수	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
지각	<i>Aurantii Fructus Immaturus</i>	200	경북 영천시 완산동 915-15 (주) 류수	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
길경	<i>Platycodi Radix</i>	200	경북 영주시 휴천동 39-3 임해구	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
건강	<i>Zingiberis Rhizoma</i>	100	전북 완주군 봉동읍 장기리 214 임성모	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
감초	<i>Glycyrrhizae Radix</i>	60	서울 동대문구 계기동 1173 태경제약	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
생강	<i>Zingiber officinale Roscoe</i>	74.5	-	북대전농협
대조	<i>Zizyphi Fructus</i>	100	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사

은 *Lactobacillus plantarum*로 한국식품연구원(Korea Food Research Institute: KFRI) 식품미생물 유전자 은행에서 분양 받아 실험에 이용하였으며, 분양받은 균주는 MRS broth배지에서 24시간 동안 37°C 조건하에서 2회 계대 배양한 후 같은 배양 조건에서 배양액을 배지에 접종하였다. 초기균수는 1.5×10⁷ CFU/ml 로 조절하여 사용하였다.

2. 실험동물 및 사육환경

실험은 한국한의학연구원 동물실험실에서 실시하였으며, 암·수 ICR 마우스(narabio, Korea)를 사용하였다. 동물입수 시, 외관을 육안으로 검사한 후, 일주일간 시험을 실시하는 동물실에서 순화시키고 그 중 건강한 동물을 골라 실험에 사용하였다. 순화 기간 중, 일반 임상증상을 관찰하여 건강

한 동물을 암·수 20마리씩 선정하여 체중범위에 따른 무작위법에 의하여 군 분리를 실시한 후, 본 실험에 사용하였다. 본 실험은 실험동물윤리위원회 심의를 거쳤으며, 순화 및 실험기간 동안의 사육환경은 온도 23±3°C, 상대습도 50±10%, 환기 횟수는 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 한약재투여

5주령 마우스에 대한 단회투여 경구독성을 평가하기 위하여 투여 용량은 5000 mg/kg을 기준으로 하여 공비 0.5로 각각 3개 군을 설정하였으며, 대

조군을 포함하여 암·수 ICR 마우스를 각각 4개의 용량군으로 나누었다. 투여 경로는 한방 임상에서 가장 널리 이용되고 있는 경구투여법을 이용하였다. 투여방법은 다음과 같다. 실험동물은 전날 밤 식이를 제거하여 절식상태를 유도하였으며, 투여 시 배부 피부 고정법으로 몸체를 고정하고 경구투여용 일회용 존데와 주사관을 이용하여 강제 경구투여 하였다.

4. 임상증상 및 부검

임상 증상은 투여 직후부터 6시간 동안 매시간 관찰하였으며, 그 후 14일(1일 1회 이상) 동안 일반증상 관찰법에 의하여 관찰하였으며¹⁵⁾, 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 Rompun 2%(Bayerkorea, Korea)을 복강 내 주사하여 마취시킨 후 개방하여 혈액을 채취하였으며 방혈 후, 주요 내부장기의 병변을 육안적으로 관찰하였다.

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 혈구 분석기 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 실험군 간의 차이의 유의성은 one-way ANOVA(analysis of variance)와 Tukey HSD에 의하여 $p < 0.05$ 수준에서 검증하였다.

III. 결과

1. 치사율 및 LD₅₀

실험물질 투여 14일 간 실험동물의 사망개체 수를 관찰한 결과는 Table II와 같다. 1250, 2500, 5000 mg

Table II. Mortality of Male and Female ICR Mice Treated with Fermented *Ohyaksungi-san* Extract

Sex	Group	Days after treatment														LD ₅₀ (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
	OFT ₁	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	
	OFT ₂	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	
	OFT ₃	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
	OFT ₁	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	
	OFT ₂	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	
	OFT ₃	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, OFT₁; Extraction of Fermented *Ohyaksungi-san* 1250 mg/kg(day) Medication Group, OFT₂; Extraction of Fermented *Ohyaksungi-san* 2500 mg/kg(day) Medication Group, OFT₃; Extraction of Fermented *Ohyaksungi-san* 5000 mg/kg(day) Medication Group.

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

Table III. Clinical Signs of Male and Female ICR Mice Treated with Fermented *Ohyaksungi-san* Extract

Variable	Sex Group No. of animal	Male				Female			
		CON	OFT ₁	OFT ₂	OFT ₃	CON	OFT ₁	OFT ₂	OFT ₃
		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, OFT₁; Extraction of Fermented *Ohyaksungi-san* 1250 mg/kg(day) Medication Group, OFT₂; Extraction of Fermented *Ohyaksungi-san* 2500 mg/kg(day) Medication Group, OFT₃; Extraction of Fermented *Ohyaksungi-san* 5000 mg/kg(day) Medication Group.

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

Table IV. Means of Body weights of Male and Female ICR Mice Treated with Fermented *Ohyaksungi-san* Extract

Sex	Group	No. of animal	Body weights (g)				
			Days after treatment				
			0	1	3	7	14
Male	CON	5	24.50±1.24	26.52±1.31	27.87±1.71	30.75±2.39	32.14±3.43
	OFT ₁	5	24.94±0.73	27.81±1.17	28.39±1.21	31.34±1.52	33.55±2.25
	OFT ₂	5	24.31±0.61	26.80±0.80	27.77±0.54	31.00±0.85	32.57±0.85
	OFT ₃	5	24.62±1.07	26.45±1.36	27.38±1.44	29.96±1.67	30.99±2.50
Female	CON	5	19.85±0.49	21.92±0.82	22.47±0.83	24.30±1.38	24.32±1.49
	OFT ₁	5	19.91±0.60	21.80±0.69	22.40±0.93	24.74±0.99	25.93±0.83
	OFT ₂	5	20.22±0.93	22.32±1.46	22.66±1.33	24.42±1.65	25.12±2.29
	OFT ₃	5	19.93±0.78	21.55±0.94	22.31±0.86	24.68±1.26	25.64±1.56

CON; Control group, OFT₁; Extraction of Fermented *Ohyaksungi-san* 1250 mg/kg(day) Medication Group, OFT₂; Extraction of Fermented *Ohyaksungi-san* 2500 mg/kg(day) Medication Group, OFT₃; Extraction of Fermented *Ohyaksungi-san* 5000 mg/kg(day) Medication Group.

The data are presented as mean±SD. NS: Not significantly different between groups (p<0.05).

/kg 용량의 오약순기산 발효물 및 생리식염수를 단 회 경구투여 후, 사망을 관찰한 결과, 모든 실험동물에서 사망이 관찰되지 않았다. US Environmental Protection Agency OPPTS 870.100¹⁶⁾에 따르면 일반적으로 반수 치사량이 5000~15000 mg/kg인 물질을 무독성 물질로 규정하고 있다. 본 연구에서는 오약순기산 발효물을 ICR 마우스에 경구투여 할 수 있는 최고용량인 체중 kg 당 5000 mg의 용량으로 경구투여 시, 사망 예가 관찰되지 않아, LD₅₀ 값은 kg당

5000 mg 이상으로 산출된다.

2. 임상 증상

시험물질 투여 후 14일 간 임상증상을 관찰한 결과는 Table III과 같다. 시험물질 투여 후 14일 간 관찰한 결과, 모든 실험동물에서 보행장애, 행동이상, 응크림, 설사, 부종, 호흡축박, 몸단장, 뛰어오름, 유루, 무기력증, 구토, 비루, 마비, 유연 등

Table V. Organ weights of Male and Female ICR Mice Orally Treated with Fermented *Ohyaksungi-san* Extract

Sex	Group	No. of animal	Organ weight(g)					
			Liver	Kidney-L	Kidney-R	Heart	Lung	Spleen
Male	CON	5	1.247±0.207	0.207±0.040	0.207±0.038	0.124±0.012	0.173±0.010	0.118±0.013
	OFT ₁	5	1.312±0.160	0.212±0.015	0.212±0.018	0.125±0.013	0.177±0.013	0.121±0.011
	OFT ₂	5	1.195±0.067	0.210±0.0214	0.200±0.010	0.127±0.006	0.168±0.011	0.116±0.016
	OFT ₃	5	1.146±.167	0.215±0.034	0.216±0.021	0.132±0.011	0.168±0.018	0.108±0.026
Female	CON	5	0.772±0.043	0.128±0.018	0.127±0.014	0.096±0.007	0.139±0.007	0.083±.0.010
	OFT ₁	5	0.915±0.092	0.140±0.010	0.137±0.007	0.099±0.005	0.150±0.007	0.131±0.028
	OFT ₂	5	0.860±0.062	0.138±0.011	0.142±0.014	0.099±0.005	0.150±0.010	0.111±0.011
	OFT ₃	5	0.829±0.064	0.132±0.007	0.135±0.007	0.099±0.005	0.146±0.013	0.101±0.018

CON; Control group, OFT₁; Extraction of Fermented *Ohyaksungi-san* 1250 mg/kg(day) Medication Group, OFT₂; Extraction of Fermented *Ohyaksungi-san* 2500 mg/kg(day) Medication Group, OFT₃; Extraction of Fermented *Ohyaksungi-san* 5000 mg/kg(day) Medication Group. The data are presented as mean±SD. NS: Not significantly different between groups (p<0.05).

Table VI. Levels of Hematological Analysis in Male and Female ICR Mice Orally Treated with Fermented *Ohyaksungi-san* Extract

Sex	Group	No. of animal	WBC	RBC	HGB	HCT	MCV	MCH	MCHC	PLT
			×1000	×10 ⁶	g/dl	%	fl	pg	g/dl	×1000
Male	CON	5	4.2±1.2	8.06±0.13	8.8±0.2	40.6±0.9	50.3±0.5	10.8±0.1	21.6±0.3	1242.0±138.1
	OFT ₁	5	5.3±0.9	8.04±0.28	8.8±0.3	40.7±1.3	50.7±1.4	10.9±0.2	21.5±0.7	1116.0±111
	OFT ₂	5	3.0±0.8	8.17±0.18	8.5±1.1	41.5±0.7	50.9±0.5	10.4±1.3	20.5±2.4	1201.3±144.7
	OFT ₃	5	4.0±0.8	8.18±0.12	8.9±0.4	40.7±0.7	49.8±0.2	10.9±0.4	21.8±0.8	1254.0±80.8
Female	CON	5	3.7±0.9	7.91±0.45	8.8±0.7	41.2±2.9	52.1±1.4	11.1±0.5	21.4±0.5	874±131.5
	OFT ₁	5	3.9±0.6	7.84±0.26	8.6±0.3	40.1±0.8	51.2±0.8	10.9±0.1	21.3±0.3	998.0±112.6
	OFT ₂	5	2.9±0.4	7.93±1.00	8.6±1.1	40.6±5.2	51.3±0.7	10.9±0.1	21.2±0.4	1013.3±61.1
	OFT ₃	5	3.6±0.8	8.31±0.29	9.1±0.3	41.9±1.7	50.5±1.3	11.0±0.2	21.8±0.5	900.0±91.4

CON; Control group, OFT₁; Extraction of Fermented *Ohyaksungi-san* 1250 mg/kg(day) Medication Group, OFT₂; Extraction of Fermented *Ohyaksungi-san* 2500 mg/kg(day) Medication Group, OFT₃; Extraction of Fermented *Ohyaksungi-san* 5000 mg/kg(day) Medication Group. The data are presented as mean±SD. NS: Not significantly different between groups (p<0.05).

시험 물질 투여와 관련된 어떠한 임상증상의 이상 소견도 관찰되지 않았다.

군과 유의한 차이가 없었고, 체중 증가량은 통계적으로 유의한 차이가 나지 않았다.

3. 체중 변화

실험물질 투여 후 14일 동안 실험동물의 체중변화를 관찰한 결과는 Table IV와 같다. 투여 전(0day), 투여 후 1, 3, 7, 14일에 각각 모든 실험동물의 체중을 측정된 결과, 실험물질 투여 후 모든 실험동물에서 체중증가가 관찰되었으며, 1250, 2500, 5000 mg/kg 용량의 오약순기산을 투여한 실험동물의 체중이 대조

4. 부검 소견 및 장기무게 측정

실험 종료 시, 모든 실험동물을 부검하여 주요 내부 장기의 육안적 소견을 관찰한 결과, 모든 실험동물에서 심장, 폐, 흉선, 간, 신장, 부신, 비장, 위, 대장 맹장 등의 주요 내부 장기에 대한 외관상의 어떠한 이상 병변도 발견되지 않았다. 또한 장기의 무게 측정 결과(Table V), 간, 신장, 심장,

폐 모두에서 정상 대조군과 비교하여 유의한 차이가 없었다.

5. 혈구분석

시험물질 단회 투여 14일 후, 혈액학적 검사를 실시한 결과는 Table VI과 같다. WBC, RBC, HGB, HCT, MCHC, MCH, MCV, PLT 수치를 측정할 결과, 모든 지표 수치에서 시험물질 투여에 의한 변화는 관찰되지 않았다.

IV. 고찰

최근 식품 및 의약품의 독성문제가 심각한 사회 문제로 대두됨에 따라 한방처방의 안전성에 대한 관심도 급증하고 있다. 오약순기산은 "治一切風疾, 先服此, 疏通氣道, 進以風藥, 又治癱瘓, 及僵筋風"이라 하여 風으로 인하여 발생한 질병을 다스린다고 하였으며, 理氣 및 順氣 시키는 麻黃, 烏藥 등의 생약을 기본으로 하여 氣鬱을 疏通시키는데 사용되고 있다^{17,18}. 오약순기산의 안전성에 대한 연구 또한 ICR 마우스를 대상으로 이루어졌으며, 약물로 인한 독성은 관찰되지 않았다고 보고되었다¹³. 본 연구에서는 오약순기산을 유산균으로 발효하였으며, 이를 통하여 오약순기산에 함유된 고분자 약효성분을 저분자화하여 약효를 증진하고자 하였다. 선행연구에서 발효를 통한 성분분석의 생물전환 여부 및 약효의 증진 등에 대한 연구가 있었으나, 아직 그 사용례는 보고되지 않았다. 이에 본 연구에서는 발효 오약순기산이 사용례 및 독성에 대한 연구가 보고되지 않았기에 효능평가 이전에 안전성에 대한 자료를 마련하고자 ICR 마우스를 이용한 단회투여 독성 실험을 실시하였다. 단회투여 독성실험 실시 시, 투여경로는 실제 임

상적용경로에 따라 암·수 ICR 마우스에 0(control), 1250, 2500, 5000 mg/kg 용량으로 각각 단회 경구 투여 하였다. 이후 14일 간 실험동물의 사망유무, 임상증상발현 유무를 관찰하였으며, 1, 3, 7, 14일의 실험종료 후 혈액채취 및 부검을 실시하여 내부 장기의 이상 병변 유무에 대한 육안적 소견을 관찰하였다. 그 결과 0, 1250, 2500, 5000 mg/kg 용량으로 투여한 모든 암·수 ICR 마우스에 대하여 사망 및 특이한 임상증상이 관찰되지 않았고, 시험기간 동안 각 농도의 발효 오약순기산 추출물을 투여한 시험물질 투여군과 대조군에서 경구투여 후 1, 3, 7, 14일의 체중에서 유의한 차이가 나타나지 않았으며, 주요 내부장기의 무게 및 혈액학적 검사 실시 결과 대조군과 비교하여 용량별로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 부검소견에서도 내부 장기에 대한 어떠한 육안적 이상병변도 관찰되지 않았다. 즉, 발효 오약순기산은 단회경구투여 독성실험에서 저독성 기준인 2000 mg/kg을 훨씬 상회하는 5000 mg/kg 용량에서 체중, 일반증상, 혈액학적 검사, 육안적 소견 등에서 특이한 독성병변이 관찰되지 않았다. 이상의 결과를 종합하여 볼 때 시험물질인 발효 오약순기산은 경구투여 시 암수 ICR 마우스에서 단회투여 시 독성 병변을 나타내지 않으며, LD₅₀ 값은 5000 mg/kg 이상으로 산출된다.

V. 결론

본 연구에서는 오약순기산의 발효물의 단회투여 독성을 실험적으로 평가하고자 ICR 마우스에 시험물질을 투여한 후 임상증상 및 부검소견, 치사율과 체중변화 등을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 시험기간 중 모든 실험동물에서 사망동물이 관찰되지 않았으며, 체중변화 및 어떠한 독성 증상도 관찰되지 않았다.
2. 실험 종료 시, 모든 동물의 장기에 대하여 육안적 병변을 관찰하였으나 이상 병변은 관찰되지 않았다
3. 혈액학적 검사 실시결과, 실험물질 투여군과 대조군에서 유의한 차이가 없었다.

이상의 결과로 보아 발효 오약순기산은 실험동물에 대하여 급성 독성이 없는 한의약물로서 그 효능규명을 통한 활용이 기대된다.

VI. 감사의 글

이 연구는 교육과학기술부 지원 한국한의학연구원 기관고유사업 K10050의 지원을 받아 수행되었음.

VII. 참고문헌

1. 汪詡庵. 醫方集解. 서울:도서출판 정보사. 1983;133-5
2. 신형섭, 고흥, 김호현. 오약순기산이 고혈압과 동맥혈관에 미치는 영향. 한국한의학연구원논문집. 2004; 10(2):79-91.
3. 전성배. 오약순기산 및 가미오약순기산이 고혈압 및 심박수에 미치는 영향. 대전대학교 대학원. 박사학위논문. 1997.
4. 양미성, 신미숙, 안혜림. 흰쥐 좌골신경 압박 손상 후 오약순기산 및 전침이 신경손상의 회복에 미치는 영향. 한방재활의학과학회지. 2008;18(4):25-37.
5. 이찬범, 오민석. 오약순기산가미방의 항염작용과 Collagen 유발 관절염의 발생억제 및 치유효과. 대

- 한한의학회지. 2005;26(3):176-87.
6. 정성엽. 이명중. 오약순기산이 고지방식이로 인한 흰쥐의 체지방증가에 미치는 영향. 한방재활의학과학회지. 2007;17(4):23-39.
7. 이인, 김종길, 김혜정, 이기상, 문병순. 오약순기산이 백서의 혈압 및 국소 뇌혈류량에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 1999;20(2):325-37.
8. 하지용, 이선구, 유병길. 오약순기산 약침이 Rat의 Adjuvant 관절염에 미치는 영향. 대한 동의병리학회지. 2000;14(2):144-54.
9. Bae EA. Constitutive beta-glucosidases hydrolyzing ginsenoside Rb1 and Rb2 from human intestinal bacteria. Biol pharm bull. 2000;23:1481-5
10. 김동현. 한방미생물학. 서울:효일. 2002;175-84.
11. 원진배, 마진열, 양혜진, 마충제. 오약순기산 발효물의 성분 분석 및 뇌세포 보호 활성. 생약학회지. 2011;42(1):22-6.
12. 양혜진, 원진배, 마진열, 마충제. 십전대보탕 발효물의 성분 분석 및 뇌신경 세포 보호 활성. 약학회지. 2011;55(2):121-6
13. 이지혜, 이재훈, 마진열. 오약순기산 추출물의 단회 투여 독성에 관한 연구. 한국한의학연구원논문집. 2011;17(1):167-73
14. 식품의약품안전청. 의약품등의 독성시험기준, 식품의약품안전청 고시2009-116호. 서울; 식품의약품안전청. 2009.
15. Hayes AW. Hayes Toxicology. New York: Raven press. 1984:17-9.
16. U.S. Environmental Protection Agency. Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.00, Acute Toxicity Testing Background. US EPA August, Washington, USA. 1998.
17. 허준. 동의보감. 서울:대성문화사. 1990;(3권):196.
18. 이재희. 한방진료요방. 서울:의학연구사. 1999:529-30.