

## 비글견을 이용한 GST 추출물의 단회 경구투여 용량증가 독성시험

이철화<sup>1</sup>, 양원경<sup>1,2</sup>, 정인철<sup>3</sup>, 진미림<sup>2,4</sup>, 김승형<sup>2</sup>, 박양춘<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>대전대학교 한의과대학 내과학교실, <sup>2</sup>대전대학교 동서생명과학연구원  
<sup>3</sup>대전대학교 한의과대학 신경정신과학교실, <sup>4</sup>대전대학교 한의과대학 약리학교실

---

### A Single Oral Dose Toxicity Test of GST in Beagle Dogs

Chul-wha Lee<sup>1</sup>, Won-kyung Yang<sup>1,2</sup>, In-chul Jung<sup>3</sup>, Mi-rim Jin<sup>2,4</sup>, Seung-hyeong Kim<sup>2</sup>, Yang-chun Park<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Dae-Jeon University

<sup>2</sup>Institute of Traditional Medicine and Bioscience, Dae-Jeon University

<sup>3</sup>Dept. of Neuropsychology, College of Korean Medicine, Dae-Jeon University

<sup>4</sup>Dept. of Pharmacology, College of Korean Medicine, Dae-Jeon University

#### ABSTRACT

**Objectives:** To provide information on the safety of GST (*Gami-Sasangja-tang*), we carried out a single oral dose-increasing toxicity test of GST in beagle dogs.

**Materials and Methods:** Six beagle dogs (three males and three females) were randomly assigned to two groups (experimental group: n=4, control group: n=2). The experimental group (two males, two females) was given oral doses of GST in increasing order (1,250, 2,500, and 5,000 mg/kg) at three-day intervals. After administration, the participants' mortality, clinical signs, and body weight changes were monitored for two weeks. After two weeks, all dogs were sacrificed for autopsy.

**Results:** Temporary vomiting was observed according to increasing dosage (n=1, 250 mg/kg; n=4, 2,500 and 5,000 mg/kg). Transient diarrhea was observed on the second and third dosing day (n=1, 2,500 mg/kg; n=2, 5,000 mg/kg). Temporary salivation was noted on the third dosing day (n=3, 5,000 mg/kg). Compound-colored stool was observed in all dogs fed the GST on all dosing days and also on the following days. We found no mortality and no abnormalities in the clinical signs, body weight, and gross findings in any of the dogs tested.

**Conclusions:** The maximum tolerated dose was over 5,000 mg/kg for both male and female dogs.

**Key words:** GST (*Gami-Sasangja-tang*), safety, single oral dose-increasing toxicity, beagle dogs

---

### 1. 서 론

아토피 피부염은 소아에서는 10~20%, 성인에서는 1~3% 정도의 유병률을 보이는 만성 염증성 피

부질환으로<sup>1</sup> 최근 천식, 알레르기비염과 함께 국내 외적으로 꾸준히 증가하고 있다<sup>1,2</sup>. 국민건강보험공단 자료에 의하면 2008년부터 2012년까지 5년간 연 평균 진료인원이 104만 명에 이르며, 입원 환자의 경우 2008년에는 896명, 2012년에는 1,367명으로 1.5배 증가하여 중증 환자의 비율이 증가하고 있음을 보여주고 있다<sup>4</sup>. 아토피 피부염은 주요 증상인 가려움증과 피부병변으로 인해 수면장애에 의한 집

· 투고일: 2016.01.08, 심사일: 2016.03.25, 게재확정일: 2016.03.28

· 교신저자: 박양춘 대전광역시 서구 대덕대로 176번길 75

대전대학교 둔산한방병원 한방내과

TEL: 042-470-9490 FAX: 042-470-9486

E-mail: omdpyc@dju.kr

중력 저하 및 만성적인 피곤함, 외모 변화에 의한 정서장애, 대인관계에서 자신감 상실을 가져와 환자 및 환자 가족의 삶에 큰 영향을 끼치는 질환이다<sup>5</sup>.

현재까지 아토피 피부염 치료의 기본은 악화요인을 피하고, 보습제 등을 사용하여 피부를 건조하지 않게 유지하며, 피부 염증의 완화를 위해 국소 또는 전신 스테로이드와 같은 항염증제를 사용하는 것이다<sup>6</sup>. 이러한 치료 방법들로 증상을 완화시킬 수는 있으나 재발을 반복하는 경우가 많고, 스테로이드의 지속적 사용으로 인한 피부위축 등의 여러 가지 부작용을 초래할 수 있다<sup>7</sup>. 이러한 이유로 보다 효과적이면서도 안전한 치료제의 개발이 지속적으로 요구되고 있다.

GST(*Gami-Sasangia-tang, Jiawei-Shechuangzi-tang*)는 《外科正宗·卷四》<sup>8</sup>에 濕熱로 인한 腎囊風을 치료하는 처방으로 기재된 사상자탕(*Sasangia-tang, Shechuangzi-tang*)에 殺蟲하는 백부근(百部根, *Stemona Radix*)<sup>9</sup>과 宣散風熱 透疹하는 부평초(浮萍草, *Spirodelae Herba*)<sup>9</sup>를 더하여 사상자(蛇床子, *Cnidii Fructus*), 위령선(威靈仙, *Clematidis Radix*), 당귀(當歸, *Angelica Gigas Root*), 고삼(苦參, *Sophora Root*), 백부근(百部根), 부평초(浮萍草)의 여섯 가지 약물로 구성되었다. GST는 아토피 동물모델에서 소양증과 염증 cytokine들을 감소시키는 것으로 나타났으며<sup>10</sup> 현재 대전대학교부속한방병원 폐계내과학교실에서 아토피 피부염을 비롯한 가려움증에 다양하게 활용되고 있다.

이에 GST의 아토피 피부염에 대한 효능을 평가하기 위한 임상연구의 예비연구로서 설치류를 이용한 단회 및 13주간 반복 경구투여 독성시험<sup>11,12</sup>과 유전독성시험<sup>13</sup>에서 안전성을 확인하였으며, 추가적인 안전성 평가를 위해 암수 beagle dog를 이용하여 단회 용량증가 경구투여 후 2주간의 관찰을 통해 독성반응을 관찰함으로써 그 안전성을 확인하였다.

## II. 재료 및 방법

### 1. 시험기관

시험의 전과정을 GLP기관인 (주)바이오톡스텍에서 시행하였다. 본 시험은 동물보호법에 근거한 (주)바이오톡스텍의 동물실험윤리위원회에 의해 승인되었다(승인번호: 140603).

### 2. 시험 동물 및 사육환경

#### 1) 시험 동물

본 시험에서 예방접종과 기생충을 구제하여 검역절차를 받은 비글견(Dog, Beagle, Orient Bio Co. Ltd., Korea.)을 사용하였다. 비글견은 의약품 등의 안전성 시험에 널리 사용되고 있으며, 비교할 기초 자료가 풍부하여 선택하였다. 5~6개월령의 암수를 사용하였고, 입수 시 모든 동물은 문신번호를 확인하고, 일반상태, 체중(HW-100KGV, A & D Co., Ltd., Korea) 및 체온을 측정하였다. 수컷은 7.24~8.27 kg, 암컷은 6.08~6.76 kg 정도의 입수시 체중을 나타냈다. 입수 후 15일간의 검역·순화기간 중 매일 1회 일반증상을 관찰하고, 주 1회 체중을 측정하였으며, 검역·순화기간 종료 시에 동물의 건강상태를 확인하였다. 투여 개시시 수컷은 7.25~8.64 kg, 암컷은 5.95~7.11 kg의 체중을 나타내었다.

#### 2) 사육환경

스테인리스 개사육상자(800 W×900 L×830 H(mm))에 검역, 순화기간동안 2~3마리, 관찰기간 동안 1마리를 사육하였다. 온도는 18.8~22.3 °C, 상대습도 45.3~69.6%로 유지하였다. 환기횟수 10~15회/시간, 조명시간 12시간/일(오전 7시~오후 7시), 조도 150~300 lux로 같은 조건으로 설정하였다. 사료는 실험동물용 개사료로 고품사료를 사용하였고, 음수는 청주시 수돗물을 필터유수살균기로 여과한 후 자외선 조사하여 자유섭취 시켰다. 음수의 분석은 충청북도 보건환경연구원 '먹는 물 수질기준 및 검사 등에 관한 규칙'의 전 항목에 대하여 실시하여 허용범위 내에 해당하는지를 확인하였다.

### 3. 시험물질 및 투여

#### 1) 시험물질

본 실험에 사용한 GST 추출물은 (주)한국신약에서 갈색의 연조엑스 형태로 공급받았으며, 별도의 조제 없이 원액 그대로 사용하였다. 성인(60 kg) 기준 1일 용량에 해당하는 약제의 구성은 다음과 같다.

Table 1. The Composition of GST

Herbal name (Korean)	Herbal name	Amount (g)
사상자	<i>Cnidi Fructus</i>	2.56
백부근	<i>Stemonae Radix</i>	2.56
부평초	<i>Spirodela Herba</i>	2.56
고삼	<i>Sophora Root</i>	2.56
당귀	<i>Angelica Gigas Root</i>	1.28
위령선	<i>Clematidis Radix</i>	1.28
Total		12.80

#### 2) 투여절차

시험물질의 임상적용 예상경로가 경구이므로 경

구투여를 선택하였고, 투여액량은 1250→2500→5,000 mg/kg으로 하고, 개체별 투여액량은 최근의 측정 체중을 기준으로 산출하였다. 매일 오전에 경구투여용 존데를 부착한 일회용 주사기(30 및 50 ml)를 이용하여 4일 간격으로 용량을 증가하여 총 3회 위내 강제투여하였다.

#### 3) 군 분리 및 투여용량 설정

검역, 순화기간이 종료된 후 체중을 기초로 하여 압수 각각 대조군은 1마리, 시험물질투여군은 2마리로 군분리를 시행하였다.

시험물질인 GST 추출물의 임상적용예상용량은 1,200 mg/human(60 kg 기준, 20 mg/kg)이다. 본 시험에서는 설치류를 이용한 반복독성실험<sup>12</sup>에서 독성변화가 관찰되지 않은 5,000 mg/kg를 최대용량으로 설정하여 1차에 1,250 mg/kg를 투여하였고, 2차 및 3차에 각각 2,500 및 5,000 mg/kg를 투여하여 단계별로 2배씩 증량함으로써 최대용량까지 투여하도록 하였다. 대조군에는 시험물질투여군과 동일한 액량의 대조물질을 투여하였다(Table 2).

Table 2. The Composition of Group

Group	Dose (mg/kg)	No. of animal (Serial No.)	
		Male	Female
G1 Control	0→0→0	1 (1101)	1 (2101)
G2 GST	1,250→2,500→5,000	2 (1201, 1202)	2 (2201, 2202)

### 4. 관찰 및 검사

#### 1) 일반증상 관찰

매번 투여당일에는 투여 후 30분, 1, 2, 4 및 6시간째에 일반상태, 운동성 및 배설물 등에 대한 일반증상을 관찰하였다. 그 다음날부터는 1일 2회 관찰하고, 빈사나 사망동물의 유무를 확인하였으며, 최종투여 후 2주간 관찰하였다.

#### 2) 체중측정

체중은 매번 투여당일(투여 전), 투여 다음날,

최종투여 후 1, 3, 7 및 13일에 측정하였으며, 동일한 시간대에 실시하였다. 시험군의 체중은 2마리의 평균으로 나타내었다.

#### 3) 부검

관찰기간 종료 후, 모든 동물에 대하여 펜토달소디움(Lot No.: 13020, thiopental sodium, (주)중외제약)으로 마취하여 방혈치사 시킨 후, 부검을 실시하였다.

### III. 결 과

#### 1. 일반 증상

실험기간 중 4일 간격으로 1,250, 2,500 및 5,000 mg/kg 투여 후 암수 모두에서 사망동물은 발생하지 않았으나, 1차 1,250 mg/kg 투여 후 30분 이내에 구토(vomiting)가 수컷 1/2레에서 관찰되었다. 2차 2,500 mg/kg 투여 후 수컷은 약 30분, 암컷은

약 2시간 이내에 모든 레에서 구토가 관찰되고, 수컷 1/2레에서 설사(diarrhea) 증상이 관찰되었다. 3차 5,000 mg/kg 투여 후에는 1시간 이내에 암수 모두에서 구토가 관찰되었고, 유연(salivation, 수컷 2/2, 암컷 1/2레) 및 설사 증상(수컷 2/2 레)이 관찰되었다. 또한, 모든 투여용량에서 투여 당일 및 투여 후 다음날에 시험물질색변(compound-colored stool)이 관찰되었다(Table 3).

Table 3. Clinical Sign of Beagle Dogs in Single Dose-Increasing Toxicity Study

Sex	Group /Dose (mg/kg)	Animal ID	Day															
			0*					1	2	3	4*					5	6	7
			0.5 hr	1 hr	2 hrs	4 hrs	6 hrs				0.5 hr	1 hr	2 hrs	4 hrs	6 hrs			
Male	G1 0→0→0	1101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	G2 1,250→2,500 →5,000	1201	-	-	-	-	-	C	-	-	V	-	-	-	-	C	-	-
		1202	V	-	-	-	-	-	-	-	V	-	C, D	-	-	C	-	-
Female	G1 0→0→0	2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	G2 1,250→2,500 →5,000	2201	-	-	-	-	-	C	-	-	-	-	V	-	-	C	-	-
		2202	-	-	-	-	-	C	-	-	-	-	V	-	-	C	-	-

Sex	Group /Dose (mg/kg)	Animal ID	Day																	
			8*					9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
			0.5 hr	1 hr	2 hrs	4 hrs	6 hrs													
Male	G1 0→0→0	1101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	G2 1,250→2,500 →5,000	1201	C, D, S, V	V	-	-	-	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		1202	D, S, V	C, D	-	-	-	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Female	G1 0→0→0	2101	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	G2 1,250→2,500 →5,000	2201	-	V	-	-	-	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		2202	S, V	-	-	-	-	C	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

\* : dosing day, - : no abnormal findings, C : compound-colors stool, D : diarrhea, S : salivation, V : vomiting

2. 체중변화

체중에서는 암수 모두 시험물질의 투여에 의한 변화가 관찰되지 않았다(Fig. 1).

3. 부검

부검에서도 대조군을 포함한 암수 모두에서 육안소견 및 병리변화가 의심되는 장기·조직이 관찰되지 않아 조직병리학적 검사는 실시하지 않았다(Table 4).

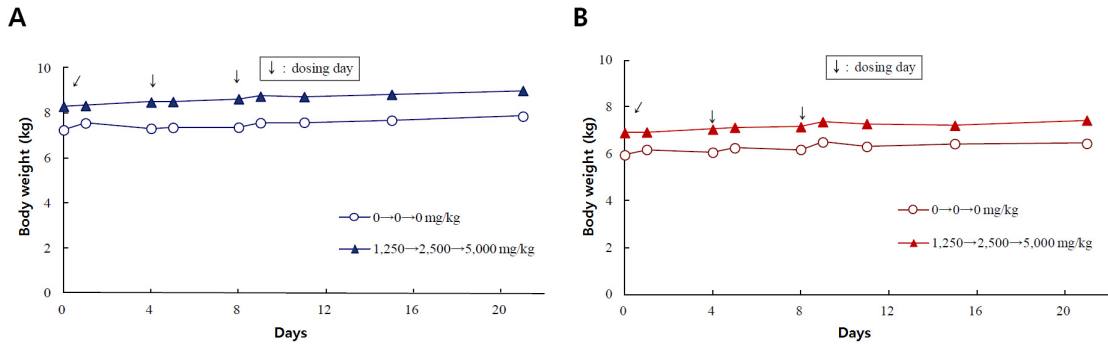


Fig. 1. Body weight (g) changes of male (A), female (B) beagle dogs in single oral dose-increasing toxicity test of GST.

The body weight of treated group were showed mean value.

Table 4. Necropsy Finding of Beagle Dogs in Single Dose-Increasing Toxicity Study

Group/Dose (mg/kg)	Animal ID	Organ	Necropsy findings	Day of sacrifice	
Male G1 0→0→0	1101	All	Unremarkable findings	22	
	G2 1,250→2,500→5,000	1201	All	Unremarkable findings	22
		1202	All	Unremarkable findings	22
Female G1 0→0→0	2101	All	Unremarkable findings	22	
	G2 1,250→2,500→5,000	2201	All	Unremarkable findings	22
		2202	All	Unremarkable findings	22

IV. 고찰

심한 가려움증과 피부발진을 주 증상으로 하는 아토피 피부염은 주로 소아기에 나타나기 시작하여 학동기 무렵에 저절로 소실되기도 하나 30% 정도에서는 평생 동안 지속되기 때문에 학업이나 직장 등 일상생활에 영향을 많이 받게 된다<sup>14</sup>. 현재까지 아토피 피부염의 주된 치료는 피부에 대한 수분 공급 및 소양감 감소를 위한 대증요법, 피부염

에 대한 치료, 유발인자의 확인 및 제거와 같은 방법들이 있다. 즉 아토피 피부염의 치료목적은 증상 완화, 악화 예방, 재발 방지를 통하여 질병의 진행을 조절하여 환자가 정상적인 활동을 하도록 하는데 있다<sup>15,16</sup>. 따라서 장기간 사용에도 안전하고 효과적인 제제의 개발이 요구되고 있으나 외용 치료제만으로는 증상이 조절되지 않는 중증 아토피 피부염 환자들에게 국제적 치료지침<sup>17</sup>에서 권장하고 있는 전신 면역억제 약물요법(cyclosporin, mycophenolate)

이나 알레르겐-면역요법 등의 약물치료는 효과에 비하여 부작용 발생의 우려가 있어 적극적으로 시행되지 못하고 있다<sup>18</sup>. 이러한 배경으로 인해 아토피 피부염에 대한 한의학 치료의 역할이 더욱 요구되고 있어 이에 부응하기 위한 한의학 치료의 표준화 요구가 대두되고 있다<sup>19</sup>. 이러한 진료의 표준화 작업을 위해서는 한의학 치료의 객관적 근거 확보가 전제되어야 하며 이를 위해서는 효과뿐만 아니라 안전성의 확인 또한 매우 중요한 부분이라고 할 수 있다.

대전대학교부속한방병원 폐계내과학교실에서 아토피 피부염을 포함한 가려움증에 사용하고 있는 GST는 사상자(蛇床子), 위령선(威靈仙), 당귀(當歸), 고삼(苦參)으로 이루어진 사상자탕에 백부근(百部根), 부평초(浮萍草)를 가미한 처방으로 구성 약물의 효능을 보면 사상자는 除濕止痒하고, 백부근은 殺蟲시키는 작용이 있으며, 부평초는 宣肺透疹, 祛風止痒하고, 고삼은 燥濕清熱, 止痒하며, 당귀는 癰疽瘡瘍을 치료하고, 위령선은 清熱解毒시키는 작용이 있다<sup>9</sup>. 또한 NC/Nga 생쥐를 이용한 아토피 동물모델에서 긁는 횟수(scratching frequency), 피부염 수치(dermatitis index), IgE, CCR3<sup>+</sup>, eotaxin, TARC, IL-31 및 T-helper cell type 2 cytokines을 억제하는 것으로 나타났다<sup>10</sup>. 이러한 결과를 바탕으로 GST를 아토피 피부염 치료제로서 개발하고자 하는 연구를 진행하고 있으며, 연구의 일환으로 안전성 평가를 위해 Sprague-Dawley rat를 이용한 단회 및 4주 용량결정 시험<sup>11</sup>, 13주 반복 경구투여 독성시험 및 4주 회복시험<sup>12</sup>, 유전독성 평가<sup>13</sup>를 시행하였다. 일반적으로 한약제제의 경우 안전성 입증을 위해 1종에서의 단회 및 반복독성을 요구하고 있으나 안전성의 추가 확보를 위해 본 연구를 통해 비설치류로서 beagle dog를 이용한 단회 경구투여 용량증가 독성시험을 시행하였다.

독성시험 중 단회투여 독성시험은 시험물질을 실험동물에 단회 투여하여 비교적 단기간 내에 나타나는 독성을 질적 및 양적으로 검사하는 시험을

말하며, 두 종 이상의 동물을 사용할 경우 그 중 한 종은 설치류, 또 다른 한 종은 토끼 이외의 비설치류를 제시하고 있는데<sup>20</sup> 일반적으로 설치류에는 rat가, 비설치류에서는 개를 가장 많이 사용하고 있다. 특히, beagle dog은 일반독성시험에 널리 사용되고 있으면서 풍부한 시험 기초자료가 축적되어 있어 시험결과 해석 및 평가에 유용하게 이용되고 있다<sup>21</sup>. 설치류를 이용한 단회투여 독성시험에서는 치사량 확인을 위해 고용량을 투여하여 사망률과 반수치사량(Lethal Dose 50 percent: LD<sub>50</sub>)을 측정하지만, 비설치류를 이용한 단회투여 독성시험의 경우에는 단회투여 독성시험 이후에 시행될 반복투여 독성시험의 용량설정과 설치류에서 나타나지 않는 특이적 독성이 비설치류를 통하여 발현될 가능성을 확인하기 위해 수행되는 것이 일반적이므로 독성증상을 명확히 관찰하기에 적절한 용량단계를 설정한다<sup>20,22</sup>. 따라서 Sprague-Dawley rat의 13주 반복 경구투여 독성시험<sup>12</sup>에서 독성변화가 관찰되지 않은 5,000 mg/kg를 최대용량으로 하여 투여하였으며 이는 인체 기준 예상용량인 1,200 mg/human(60 kg 기준, 20 mg/kg)의 약 250배에 해당하였다.

GST는 실험 시작부터 4일 간격으로 1,250, 2,500 및 5,000 mg/kg를 투여하였으며 암수 모두에서 사망동물은 발생하지 않았으나, 1차 1,250 mg/kg 투여 후 30분 이내에 수컷 1/2례에서 구토가 발생하였고 이후 2차 및 3차 투여에서 최대 2시간 이내에 구토, 설사, 유연의 증상이 산발적으로 관찰되었으며 모든 투여용량에서 투여 당일 및 투여 후 다음 날에 시험물질색변(compound-colored stool)이 관찰되었다. 이와 같은 구토, 설사 및 유연 등 증상은 시험물질의 투여에 의한 변화로 판단되나, 1,250 mg/kg의 용량에서는 단 수컷의 1례에서만 구토증상이 관찰되었으며 2,500 mg/kg 및 5,000 mg/kg의 용량에서 나타난 다른 임상증상들도 모두 일시적으로 발생한 것으로 모두 공복에 과량 적용된 시험물질의 물리적 자극에 민감한 개체에서 나타난

소화기 증상으로 생각되어 전신적인 독작용에 의한 증상은 아니라고 판단되었다. 또한 암수 모두에서 시험물질 투여로 인한 체중 변화가 나타나지 않았고, 부검에서도 대조군을 포함한 암수 모두에서 이상 소견은 관찰되지 않아 GST의 beagle dog에서의 최소치사량은 5,000 mg/kg를 상회할 것으로 판단되었다. 한편 본 실험은 비설치류를 이용한 단회투여 용량증가 독성시험만 이루어졌다는 한계를 갖고 있으며 GST의 구성 성분의 하나인 백부근은 장기간 복용할 경우 간에 독성을 유발할 수 있다는 연구 결과<sup>23</sup>와 독성반응으로 오심, 구토, 복통, 설사 등의 위장관에 대한 자극작용이 나타날 수 있다고 보고<sup>24</sup>가 있어 향후 임상시험 진입을 위한 전임상 독성시험근거를 마련하기 위해서는 반복투여 독성시험을 포함한 보완 실험이 필요할 것으로 사료된다.

## V. 결 론

본 시험 조건하에서 GST 추출물에 대한 암수 beagle dogs를 이용한 단회 경구투여 용량증가 시험을 실시한 결과, 암수 모두 2,500 mg/kg 이상 용량에서 시험물질에 의한 구토, 설사 또는 유연 증상이 관찰되었으나, 최대내성용량(maximum tolerated dose, MTD)은 암수 모두 5,000 mg/kg를 상회하는 것으로 판단되었다.

## 감사의 말씀

본 연구는 보건복지부 한의약선도기술개발사업의 지원(과제번호: HI12C1954010014)과 2015년도 미래창조과학부의 재원으로 한국연구재단 바이오 의료기술개발사업의 지원을 받아 수행된 연구임(2015M3A9E3052336).

## 참고문헌

1. Schultz-Larsen F, Hanifin JM. Epidemiology of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2002;22:1-24.
2. Hong SJ. Korean ISAAC committee in Korean academy of pediatric allergy and respiratory disease. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2007; 17 Suppl 1:S55-66.
3. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(4):947-54.
4. 건강보험정책연구원. 국민건강보험 보도자료[cited 2014-03-26] Available from: <http://www.nhic.or.kr./cms/board/board/Board.jsp?act=VIEW&communityKey=B0039&boardId=22846>
5. 김진혜, 김혜원, 박천옥, 이철현. 성인 아토피 피부염 환자의 삶의 질. *대한피부과학회지* 2011; 49(11):983-92.
6. Watson W, Kapur S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma & Clinical Immunology* 2011;7(Suppl 1):S4.
7. 김태운. 아토피 피부염 치료의 최신 경향. *소아 알레르기 및 호흡기 학회지* 2009;19(3):209-19.
8. 진실공. *외과정중*. 북경: 인민위생출판사; 1964. p. 244.
9. Gam BS, Kim IR, Kim HC, Guk YB, Park YG, Seo BI, et al. *Bon-Cho-Hak*. Seoul: Younglimsa; 1991. p. 197, 227, 308, 517, 631-3.
10. Park BK, Park YC, Jung IC, Kim SH, Choi JJ, Do M, et al. Gamisasangja-tang suppresses pruritus and atopic skin inflammation in the NC/Nga murine model of atopic dermatitis. *J Ethnopharmacol* 2015;165:54-60.
11. 한종민, 홍지희, 이해영, 정인철, 진미림, 김승형.

- 등. GST의 Sprague-Dawley Rat를 이용한 단회 경구투여 독성시험 및 4주 반복 경구투여 용량결정시험. *Korean J Orient Int Med* 2013; 34(4):349-61.
12. 김윤하, 김준영, 한종민, 이해영, 정인철, 진미림, 등. GST 추출물의 Sprague-Dawley Rat를 이용한 13주 반복 경구투여 독성시험 및 4주 회복시험. *대한한방내과학회지* 2014;35(3):223-43.
  13. 이철화, 한종민, 이미영, 정인철, 진미림, 김승형, 등. GST 추출물의 유전독성평가. *동의생리병리학회지* 2014;28(6):621-9.
  14. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651-7.
  15. Krakowski AC, Eichenfield LF, Dohil MA. Management of atopic dermatitis in the pediatric population. *Pediatrics* 2008;122:812-24.
  16. Nicol NH, Boguniewicz M. Successful strategies in atopic dermatitis management. *Dermatol Nurs* 2008;Suppl:3-18.
  17. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC, Kang S, Krafchik BR, Margolis DJ, et al. Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association "Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines". *J Am Acad Dermatol* 2004;50:391-404.
  18. Park Y. Status of clinical practice on diagnosis and management of atopic dermatitis in Korea: a questionnaire survey of physicians. *Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1(3):257-65.
  19. Yun YH, Choi IH. A study on the development of traditional Korean Medicine clinical practice guideline for atopic dermatitis. *J Korean Orient Med Ophthalmol & Otolaryngol & Dermatol* 2012;25(2):38-48.
  20. 식품의약품안전처. 식품의약품안전처고시 제 2015-82호 (2015년 11월 11일) 의약품등의 독성시험기준. 2015.
  21. Ha CS, Son HY, Kang BH, Cha SW, Park JI, Han SS. A study of hematology and serum chemistry in beagle dogs. *Korean J Lab Ani Sci* 1995;11(2):153-8.
  22. Yang H, Yoon M, Kim J, Cho S. Acute oral toxicity of phlorotannins in beagle dogs. *Korean J Fisheries & Aquatic Sci* 2014;47(4):356-62.
  23. 김종대, 최해윤. 백부근이 흰쥐의 간 및 신장에 미치는 조직학적 연구. *대한한의학회지* 1999; 20(2):45-53.
  24. 이제현, 서부일, 박지하. 백부근의 독성에 관한 문헌적 고찰. *제한동의학술원논문집* 2010;8(1):23-32.