

太陰調胃湯의 경구 투여에 의한 SD계 흰쥐의 아급성 독성시험 연구

유태원 · 최봉재 · 박수연¹ · 장문석 · 박성규*

경희대학교 한의과대학 처방제형학교실, 1: 경희대학교 체육과학연구소

Subacute Oral Toxicity of Taeumjowi-tang in SD Rats

Tae Weon Yu, Bong Jae Choi, Soo Yeon Park¹, Mun Seog Chang, Seong Kyu Park*

*Department of Prescriptionology, College of Oriental Medicine, Kyung Hee University,
1: Research Institute of Physical Education, Kyung Hee University*

Taeumjowi-tang is originated in Donguisusebowon edited by Lee Je-Ma. The objective of this study was to investigate the subacute toxicity of Taeumjowi-tang in rats. Several doses(0, 125, 250, 500, 1,000, and 2,000 mg/kg) of Taeumjowi-tang were administered to rats for 4 weeks. The mortality, clinical signs, body weights and gross findings were examined for experimental period. No dead animals were found during the experimental period. In addition, any differences were not found between control and treated groups in clinical signs, hematology, serum biochemistry, and other findings. In conclusion, the no observed adverse effect level(NOAE) for Taeumjowi-tang was over 2,000 mg/kg/day in rats.

Key words : Taeumjowi-tang, subacute toxicity, rat, oral administration

서 론

太陰調胃湯은 李濟馬의 『東醫壽世保元』에 처음 소개된 처방으로 肝大肺小한 생리적 장부형국을 지니는 太陰人에게 발병하는 胃脘受寒表寒病의 치료에 활용되며¹⁾, 薏苡仁, 乾栗, 蘿菥子, 五味子, 麥門冬, 石菖蒲, 桔梗, 麻黃 등으로 구성되어 있다¹⁾.

태음조위탕은 태음인의 비만치료에 효과가 있으며 유도비만 세포의 증식과 분화를 억제함이 보고되었고²⁾, 절식요법 시행 후 태음조위탕을 투여하여 체중과 체지방율의 감소 효과가 보고되었다³⁾. 이와 같이 태음조위탕은 太陰人의 비만에 대한 치료처방으로 응용되고 있다⁴⁾.

최근 들어 한약의 안전성에 대한 사회적 논란이 심각하게 야기되면서 한약 복용으로 인한 부작용 사례 및 독성 문제가 의료계의 주요 현안으로 대두되고 있다⁵⁾. 그중 체중감소를 목적으로 ephed 주요e를 함유한 건강보조 식품들에 대한 안전성 논란이 거론된 바 있다⁶⁾. 미국 식품의약국(FDA)에서 ephed 주요e이 함유된 건강 보조제들에 대한 부작용 사례를 보고하며 사용제한

을 건의한바 증거 불충분으로 기각되었으나, ephed 주요e-ty 체의 alkalo주d를 주요 성분으로 함유하고 있는 마황 및 마황을 포함하고 있는 한약 처방에 대한 안전성 문제는 해소되지 않는 실정이다.

본 연구팀에서는 마황을 주요 구성 약물로 포함하고 있는 한약처방에 대한 안전성 평가를 위한 선행 연구로서 마황에 대한 급성독성 시험과 아급성 경구 독성시험을 보고한 바 있으며^{7,8)}, 태음조위탕에 대한 급성독성 시험을 보고한 바 있다⁹⁾. 이에 후속 연구로서 반복적으로 복용하는 태음조위탕에 대한 치사율 및 독성증상 등의 안전성 자료를 확보하기 위하여, 식품의약품안전청고시 의약품 등의 독성시험기준 및 비임상시험 관리기준에 따라 4주간 흰쥐에 반복 투여하는 아급성 경구 독성시험을 실시하여 보고하는 바이다.

재료 및 방법

1. 시험물질

본 연구의 시험물질인 태음조위탕은 (주)윌니허브(Seoul, Korea)를 통하여 구입한 薏苡仁 乾栗 各 72 g 蘿菥子 48 g 五味子 麥門冬 石菖蒲 桔梗 麻黃 各 24 g(총 312 g)을 혼합하여

* 교신저자 : 박성규, 서울시 동대문구 회기동 1, 경희대학교 한의과대학

· E-mail : comskp@khu.ac.kr, · Tel : 02-961-0330

· 접수 : 2009/05/19 · 수정 : 2009/07/16 · 채택 : 2009/07/27

round flask에 넣고 증류수 6,000 mL를 가한 다음 냉각기를 부착하여 2시간동안 가열한 다음 여과지로 감압 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator(Eyela, Japan)를 사용하여 감압농축한 후 농축액을 동결 건조하여 시험에 사용하였으며¹⁰⁾, 수율은 29.8%로 나타났다(Table 1).

Table 1. Composition of Taeumjowi-tang Formulation

Pharmaceutical Name	Scientific Name	Part used medicinally	Dose(g)
<i>Coicis semen</i>	Coix lachryma-jobi var. mayuen(Roman.) Stapf	Dried seed	12
<i>Castanae semen</i>	Castanea orenata Siebold et Zuccarini	Dried seed	12
<i>Raphani semen</i>	Raphanus sativus Linne	Dried seed	8
<i>Schizandrae fructus</i>	Schizandra chinensis Baill.	Dried fruit	4
<i>Liriopsis tuber</i>	Litiope platyphylla Wang et Tang	Dried tuber	4
<i>Acori graminei rhizoma</i>	Acorus gramineus Solander	Dried rhizome	4
<i>Platycodi radix</i>	Platycodon grandiflorum A.(Jacq.) DC.	Dried root	4
<i>Ephedrae herba</i>	Ephedra sinica Stapf	Dried stem	4

2. 시험동물 및 사육환경

시험구역은 경희대학교 한의과대학의 청정 동물실험실에서 실시하였으며, 본 연구에 사용된 동물은 특정병원체부재(specific pathogen free: SPF)로서 Sprague-Dawley계의 5주령 된 수컷 흰쥐를 중앙실험동물(Japan)로부터 분양받아 온도 23 ± 3°C, 습도 55 ± 5%, 배기 10-18 회/h, light/dark 12 h, 조도 150-300 Lux의 사육환경에서 폴리카보네이트 사육상자(280W × 420L × 170Hmm)에 각각 5마리씩 넣어 사육하였다. 1주일간의 순화사육 기간 동안에 증상관찰 등을 시행하여 정상적인 동물만 시험에 사용하였다. 사료는 실험동물용 고품사료(Samyang, Korea)를 자유롭게 먹도록 하였으며, 물은 멸균 수도물을 자유롭게 섭취시켰다. 시험자들은 모두 고압증기멸균(121°C, 20 min)된 작업복, 두건, 마스크 및 장갑 등을 착용하고 작업을 실시하였다¹¹⁾.

3. 투여량 및 시험군의 구성

실험실 환경에서 1주간 적응시킨 실험동물을 대조군과 태음조위탕 투여군으로 나누었으며, 각 군은 수컷 10마리로 하였다. 동물의 군 분리는 다음과 같이 실시하였다. 우선, 순화 기간 중 건강하다고 판정된 동물의 체중을 측정 후 구분시켜 두었다. 그리고 평균체중에 가까운 개체를 각 군에 10마리씩 균등히 들어가도록 체중을 이용한 무작위법을 이용하여 분배하였다. 동물의 개체식별은 피로색소마킹법 및 개체식별카드 표시법으로 실시하였다. 본 시험물질은 한약재로서 식품의약품안전청고시 의약품 등의 독성시험기준에는 한계용량에 대한 기준이 없기 때문에, 시험물질의 투여용량은 OECD Guide Line¹²⁾과 Principles and Methods of Toxicology¹³⁾를 참조하였으며, 예비실험 결과와 시험물질의 용해도 등을 고려하여 최대용량을 2,000 mg/kg으로 정하였고, 태음조위탕 투여군을 투여 용량에 따라 2,000 mg/kg, 1,000 mg/kg, 500 mg/kg, 250 mg/kg, 125 mg/kg으로 모두 5개 군으로 나누었다.

4. 시험물질의 조제 및 투여경로

투여 직전에 증류수를 용매로 하여 태음조위탕을 125, 250, 500, 1,000, 2,000 mg/10 mL/kg으로 조제하였다. 대조군(vehicle control)의 동물에는 증류수만을 투여하였다. 태음조위탕의 투여 경로는 임상예정 경로로서 경구투여를 선택하였으며 경구투여용 존데(zonde)를 장착한 주사기를 이용하여 용액으로 조제한 태음조위탕을 강제 경구투여 하였다. 4주간 태음조위탕을 1일 1회 28일간 연속으로 투여하여 4주 아급성독성시험을 수행하였다.

5. 관찰 및 검사항목

1) 일반증상 및 사망동물의 관찰

모든 시험동물에 대하여 투여 후 1시간에서 6시간까지는 매 시간 그리고 매일 1회 이상씩 일정 시간에 관찰하여 일반상태의 변화, 중독증상 및 사망유무 및 시험물질 투여 후 나타날 가능성이 있는 증상에 대하여 대조군과 비교 관찰하였다. 일반증상은 식욕부진, 타액분비, 설사, 구토, 다뇨 및 무뇨, 분변의 변화를 중심으로 관찰하였다¹⁴⁾.

2) 체중측정 및 식이 효율

시험에 사용된 모든 동물에 대하여 투여 당일을 0일로 하여 투여 후 2일 간격으로 4주일간 체중을 측정하였다. 모든 실험동물의 식이는 자유섭취방법으로 공급하였다. 실험기간 동안 섭취량은 매일 측정하였다. 식이 효율(food efficiency ratio: FER)은 실험 시작일 부터 희생일까지를 총 실험기간으로 하여 실험 기간 동안의 체중 증가량을 실험기간 동안의 식이 섭취량으로 나누어 산출하였다¹⁵⁾.

$$FER(\%) = \text{weight gain(g/day)} / \text{food intake(g/day)} \times 100$$

3) 부검조건

투여 개시 일로부터 4주 후에 모든 생존 동물을 ether로 흡입 마취하여 개복 및 복대동맥 절단법으로 방혈 치사시킨 다음 외관 및 내부 장기의 이상 유무에 대한 해부소견을 육안적으로 관찰하고, 장기 중량을 절대무게와 상대무게에 따라 측정하였다.

$$\text{Absolute organ weight} = \text{each organ weight(g)}$$

$$\text{Relative organ weight}(\%) = \text{organ weight/body weight} \times 100$$

4) 혈액 및 혈액생화학적 검사

혈액은 희생 시에 heart puncture방법으로 5 mL을 채취하였고, 1 mL은 ethylene-diamine tetraacetic acid(EDTA) 처리된 blood collection tube(BD vacutainer, USA)에 균등질이 되도록 잘 흔들어 4°C에 보관해 48시간이내에 complete blood count(CBC) 등을 측정하였다. 나머지 혈액은 생화학적 측정을 위하여 EDTA free tube에 담아 tabletop centrifuge vs-5000n(Vision scientific, Korea) 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 white blood cell count, red blood cell count, hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, mean corpuscular hemoglobin

concentration, platelet, reticulocyte 및 protein, albumin, blood urea nitrogen(BUN), creatinine, glucose, total bilirubin, aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydronase(LDH), alkaline Phospatase(ALP), total cholesterol, trigliceryde, Na, K, Cl 수치를 측정하였다.

6. 통계 처리

체중의 변화에 대한 통계학적 분석은 one-way analysis of variance test(ANOVA) 검정에 의해 대조군과 시험물질 투여군을 비교하였고, ANOVA 검정에서 유의성이 인정된 경우에 Student's t-test 검정법에 의해 p < 0.05 수준에서 결정하였다.

결 과

1. 사망동물 및 임상증상의 관찰

경구 아급성 독성시험에서 시험기간 동안 대조군을 포함한 태음조위탕 투여군 모두에서 사망한 동물은 없었다(Table 2). 또한 모든 동물에서 태음조위탕 투여 후 자발적인 운동 및 호흡율의 증가 등과 같은 특이할 만한 임상증상은 관찰되지 않았으며 최종 투여일에 실시한 안구검사에서 특이한 안구부위의 이상 소견은 관찰되지 않았다(Table 3).

Table 2. Mortality of Taeumjowi-tang-treated Male Rats

Dose (mg/kg)	Days after treatment														Final Mortality ^{a)}		
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26		28	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
125	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
250	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
1,000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10
2,000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10

a) Values are expressed as dead number/total number of animals.

Table 3. Clinical Signs of Taeumjowi-tang-treated Male Rats

Dose (mg/kg)	Signs observation						
	Appears normal	Prone position	Decrease of locomotive activity	Decreased respiration rate	Lacrimation	Death	
0	10/10 ^{a)}	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	
125	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	
250	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	
500	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	
1,000	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	
2,000	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	

a) Number of animals with the sign/total number of animals examined.

2. 체중변화 및 식이효율

태음조위탕을 투여하며 4주 동안 체중 변화를 관찰하였을 때, 대조군 및 태음조위탕 투여군에서 시간이 경과함에 따라 모두 체중증가가 관찰되었다. 체중증가율과 식이효율에서 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4).

3. 육안적 부검조건 및 장기 중량

태음조위탕 투여에 의한 육안 소견상 이상이 있는 개체는

관찰되지 않았다. 태음조위탕 반복 투여 4 경과 후 심장, 폐, 비장, 간, 신장 및 고환의 절대무게와 상대무게에 대한 장기 중량 측정결과에서 대체로 대조군과 태음조위탕 투여군 간의 유의성 있는 차이가 나타나지 않았다. 다만, 태음조위탕 2,000 mg/kg 투여군에서 좌측 신장의 상대 무게가 유의하게 증가하였다(p < 0.05, Table 5).

Table 4. Weight Gain, Food Intake and Food Efficiency Ratio(FER) of Taeumjowi-tang-treated Male Rats

Dose (mg/kg)	Initial weight (g)	Final weight (g)	Weight gain (g/day)	Food intake (g/day)	FER
0	188.6±11.8	335.0±22.0	4.9±0.8	16.9	28.94%
125	188.5±12.9	344.4±21.8	5.2±0.7	17.0	30.52%
250	189.4±7.4	341.9±19.7	5.1±0.6	17.4	29.37%
500	188.9±12.5	357.2±17.9	5.6±0.6	17.1	32.78%
1,000	189.3±11.4	347.0±23.0	5.3±0.7	18.3	28.99%
2,000	190.8±6.7	331.7±30.5	4.7±1.0	17.3	27.16%

All values are expressed as mean ± S.D.

Table 5. Absolute and Relative Organ Weights of Taeumjowi-tang-treated Male Rats

Dose (mg/kg)	Organ							
	Heart		Lung		Spleen		Liver	
	Absolute	Relative	Absolute	Relative	Absolute	Relative	Absolute	Relative
0	1.07±0.12	0.32±0.03	1.63±0.15	0.50±0.05	0.57±0.09	0.17±0.02	13.02±0.78	3.89±0.23
	1.09±0.14	0.32±0.03	1.66±0.18	0.49±0.04	0.61±0.08	0.18±0.02	13.75±0.60	4.12±0.26
125	1.08±0.12	0.32±0.03	1.67±0.22	0.50±0.08	0.63±0.10	0.18±0.02	13.00±1.20	3.80±0.22
	1.10±0.09	0.30±0.01	1.71±0.11	0.49±0.05	0.64±0.08	0.18±0.02	13.74±0.36	3.93±0.29
250	1.10±0.13	0.32±0.03	1.69±0.16	0.49±0.03	0.62±0.07	0.18±0.02	13.81±1.02	3.26±1.73
	1.08±0.10	0.33±0.02	1.66±0.16	0.51±0.04	0.58±0.08	0.18±0.02	13.03±1.70	3.92±0.26
500	1.12±0.09	0.33±0.02	1.12±0.09	0.33±0.03	1.62±0.12	0.49±0.04	1.61±0.12	0.48±0.03
	1.17±0.10	0.34±0.02	1.16±0.08	0.34±0.02	1.60±0.07	0.47±0.03	1.57±0.09	0.46±0.03
1,000	1.11±0.08	0.33±0.02	1.11±0.10	0.32±0.02	1.57±0.07	0.46±0.03	1.56±0.08	0.46±0.03
	1.17±0.10	0.33±0.02	1.18±0.09	0.33±0.02	1.65±0.13	0.46±0.04	1.61±0.12	0.45±0.04
2,000	1.17±0.11	0.34±0.03	1.18±0.12	0.34±0.03	1.59±0.13	0.46±0.03	1.55±0.10	0.45±0.03
	1.20±0.08	0.36±0.02*	1.20±0.11	0.36±0.03	1.57±0.16	0.47±0.03	1.51±0.19	0.46±0.04

All values are expressed as mean ± S.D. Absolute organ weights are given in grams; Relative organ weights are given as organ weight/body weight × 100; * Significantly different from the control value(*: p < 0.05).

4. 혈액학적 검사 및 혈액생화학적 검사

혈액학적 검사 및 혈액생화학적 검사에 대한 측정 결과 모든 태음조위탕 투여군에서 대조군에 비해 태음조위탕 투여에 의한 유의성 있는 변화는 인정되지 않았다(Table 6, 7).

Table 6. Levels of Hematological Analysis of Taeumjowi-tang-treated Male Rats

Dose (mg/kg)	WBC (10 ³ /mm ³)	RBC (10 ⁶ /mm ³)	Hb (g/dl)	HCT (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (%)	PLT (10 ³ /mm ³)	RETIC (%)
0	4.6±2.6	7.9±0.4	15.8±0.8	46±2.4	57±1.2	19.8±0.4	35.0±0.4	810±131	3.1±0.3
	4.7±1.8	7.8±0.5	15.3±1.0	44±3.0	57±2.3	19.8±0.7	34.7±0.6	808±62	3.1±0.5
250	4.7±3.6	7.6±0.5	15.4±0.7	44±2.1	57±1.3	19.9±0.7	35.1±1.0	718±223	3.1±0.4
	3.8±2.0	7.5±0.3	15.2±0.6	44±2.0	57±1.9	19.8±0.7	34.8±0.6	724±114	3.1±0.4
1,000	5.9±3.6	7.9±0.3	15.5±0.6	45±2.0	57±1.2	19.6±0.3	34.5±0.4	800±90	3.3±0.6
	3.8±2.4	7.9±0.3	15.5±0.6	45±2.1	57±1.1	19.7±0.4	34.6±0.5	717±164	2.7±0.6

All values are expressed as mean ± S.D. WBC, white blood cell count; RBC, red blood cell count; Hb, hemoglobin; HCT, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; PLT, platelet; RETIC, reticulocyte.

Table 7. Levels of Biochemical Analysis of Taeumjowi-tang-treated Male Rats

Dose (mg/kg)	Protein (S) g/dL	ALB (S) g/dL	BUN (S) mg/dL	Creatinine (S) mg/dL	Glu-FBS (S) mg/dL	T.Bili (S) mg/dL	AST (S) IU/L
0	6.4±0.2	4.1±0.16	17.3±2.1	0.61±0.05	197±18	0.045±0.012	98±18
	6.4±0.1	4.0±0.09	18.2±4.4	0.64±0.06	200±26	0.042±0.019	116±26
250	6.5±0.2	4.1±0.14	19.0±3.1	0.64±0.05	202±27	0.042±0.011	108±30
	6.4±0.3	4.0±0.16	17.8±3.0	0.65±0.04	206±24	0.039±0.012	106±19
1,000	6.2±0.2	3.9±0.15	18.9±2.3	0.62±0.04	192±17	0.039±0.013	111±20
	6.2±0.2	4.0±0.14	18.6±4.8	0.60±0.04	192±28	0.039±0.013	103±13

Dose (mg/kg)	ALT (S) IU/L	LDH (S) IU/L	ALP (S) U/L	T.Chol (S) mg/dL	Tg (S) mg/dL	Na (S) mmol/L	K (S) mmol/L	Cl (S) mmol/L
0	51±9	1332±678	280±43	61±8	73±34	145±2.2	4.7±0.9	104±0.9
	46±6	1773±910	260±56	61±6	104±58	146±2.9	4.7±0.6	105±2.3
250	44±5	1357±575	278±50	63±11	90±18	146±2.2	4.4±0.3	105±1.5
	45±6	1635±969	251±26	65±6	73±33	146±2.9	4.6±0.6	105±1.6
1,000	47±9	1430±768	295±64	59±6	78±27	145±2.2	4.8±0.7	105±1.3
	43±4	1757±655	299±54	68±7	76±30	145±2.6	5.0±0.7	105±2.0

All values are expressed as mean ± S.D.

고찰 및 결론

『동의수세보원』에 처음 소개된 太陰調胃湯은 肝大肺小한 생리적 장부형국을 지니는 太陰人의 胃脘受寒表寒病에 쓰이는 대표적인 처방이다. 태음조위탕의 구성 약물로는 薏苡仁 乾栗 蘿藦子 五味子 麥門冬 石菖蒲 桔梗 麻黃 등이 있다. 이들 약제는 肺氣를 많이 북돋아 주고 化痰祛濕하는 작용을 가지고 있어서 肺의 呼散之力을 강화시켜주고 상대 장기인 肝의 吸取力이 과잉되는 것을 억제해주는 효과가 있다. 현대적으로는 인체대사 활성화를 통한 체중변화를 유도할 수 있어 현재 경희의료원을 비롯한 여러

한방병원에서 비만에 대한 치료처방으로 활용되고 있다^{3,4)}.

식품의약품안전청고시 의약품등의 안전성 유효성 심사에 관한 규정 중 한약서에 기재된 처방에 대하여 이미 허가 또는 신고된 품목에서 사용례를 인정할 수 있는 경우에는 독성자료의 일부 또는 전부를 면제할 수 있다¹⁶⁾. 시험물질인 태음조위탕은 동의수세보원에 수록된 처방이므로 식품의약품안전청고시에 의거 안전성 및 유효성에 대한 심사 대상에 해당하지 않는다.

한약서 수재 품목 중 안전성을 저해할 우려가 있는 경우에는 부자탕, 대승기탕과 같은 附子가 포함된 처방, 또는 온백원과 같이 巴豆가 포함된 처방으로 본초학적인 기미론에서 有毒으로 명시된 약물이 포함되어 있다¹⁷⁾. 태음조위탕은 薏苡仁, 乾栗, 蘿藦子, 五味子, 麥門冬, 石菖蒲, 桔梗, 麻黃 등의 8종 약물로 구성되며, 기미론에서 無毒으로 밝혀진 약물로 구성되어 있어 독성자료를 면제할 수 있는 처방에 해당한다¹⁷⁾.

그러나 미국을 중심으로 麻黃의 주성분인 ephedrine alkaloid를 함유한 제품에 대한 800여건의 부작용이 보고되며 체중감소를 목적으로 사용되는 건강보조식품에 안전성 논란이 제기된 바 있다¹⁸⁾. 국내에서는 麻黃이 주요 구성 약물로 함유되어 있는 한약처방에 대한 안전성 논란과 더불어, 최근의 통계조사 결과는 한약에 대한 국민의 불신도가 높아졌음을 반영하고 있다¹⁹⁾. 따라서, 한약의 안전성 및 신뢰도를 검증하기 위한 연구의 필요성이 대두되고 있다.

본 연구팀은 태음조위탕의 경구투여 최대 용량인 5,000 mg/kg에서 급성 독성을 나타내지 않았음을 보고한 바 있으며⁷⁾, 태음조위탕의 후속 연구로서 장기간 복용하는 한약의 특성을 고려하여 경구 아급성 독성 시험을 수행하였다. 경구 아급성 독성 시험을 평가하기 위한 투여 용량의 선정 기준으로서, 본 시험물질인 태음조위탕은 식품의약품안전청고시 의약품 등의 독성시험 기준에는 한계용량에 대한 기준이 없기 때문에, 시험물질의 투여 용량은 OECD Guide Line¹²⁾과 Principles and Methods of Toxicology¹³⁾를 참조하였다. 태음조위탕에 대한 급성 경구 독성 실험 결과와 시험물질의 용해도 등을 고려하여 태음조위탕 투여군은 2,000 mg/kg을 최고용량으로 설정한 후, 투여 용량을 1,000 mg/kg, 500 mg/kg, 250 mg/kg, 125 mg/kg으로 반감시켜 설정하였다.

태음조위탕 반복 투여 경과 동안 태음조위탕 투여에 의한 사망동물은 없었으며, 자발운동 저하, 호흡수 감소, 유루 및 복와위 등의 일반증상은 관찰되지 않았다. 관찰 기간 동안 모든 생존 동물에 대한 해부병리 소견에서 태음조위탕의 투여에 따른 이상 변화는 관찰되지 않았다.

태음조위탕 반복 투여 4주 경과 후 최종 체중을 비교한 결과, 시간이 경과함에 따라 모두 체중증가가 관찰되었다. 최종 체중은 2,000 mg/kg 투여군에서 평균체중 331.7 g으로 대조군의 평균체중 335.0 g에 비해 감소하였으나 유의한 차이를 보이지 않았다. 이와 같은 결과는 비만 치료에 활용되는 태음조위탕의 정상적인 약리작용에 의한 효과를 반영한 것으로 판단된다²⁾.

태음조위탕 반복 투여 4주 경과 후 대조군과 실험군의 심장, 폐, 비장, 간, 신장 및 고환의 절대무게와 상대무게를 측정된 결

과, 신장을 제외한 모든 장기에서 태음조위탕 투여에 의한 변화는 인정되지 않았다. 2,000 mg/kg 투여군에서 체중에 비례한 좌측 신장의 상대 무게가 대조군에 비해 유의하게 증가하였으나, 우측 신장에서는 태음조위탕 투여에 의한 신장 무게의 이상이 관찰되지 않았다. 다만, 이미 보고된 급성 경구 독성 실험 결과에서 태음조위탕 5,000 mg/kg 암수 투여군 중 수컷 투여군의 신장 무게가 대조군에 비해 유의하게 증가한 것⁷⁾과 관련하여 고용량 노출시 태음조위탕의 신장 무게 증가에 대한 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다.

식품의약품안전청고시 제2005-60호 의약품등의 독성시험기준에 의거하면, 차후의 독성 시험 연구로서 다음 사항에 대한 단계별 후속 연구를 수행할 것이 규정되어 있다. 즉, 설치류에 대한 3개월 이상 반복 투여 독성 시험으로서 3단계 이상의 용량 단계로 나누어 군당 암수 각 10마리 이상으로 시행한다. 토끼를 제외한 비설치류에 대한 3개월 이상 반복 투여 독성 시험으로서 3단계 이상의 용량 단계로 나누어 군당 암수 각 3마리 이상으로 시행한다.

태음조위탕 반복 투여 4주 경과 후 WBC, RBC, HB, HCT, MCV, MCH, MCHC, PLT, reticulocyte 수치를 측정 한 결과, 모든 혈액학적 지표 수치에서 태음조위탕 투여에 의한 변화는 인정되지 않았다. 태음조위탕 반복 투여 4주 경과 후 대조군과 실험군의 혈액생화학적 지표로서 protein, albumin, BUN, creatinine, glucose, total bilirubin, AST, ALT, LDH, ALP, total cholesterol, triglyceride, Na, K, Cl 수치를 측정 한 결과, 모든 혈액생화학적 지표 수치에서 시험물질 투여에 의한 변화는 인정되지 않았다.

이상과 같이 태음조위탕에 대한 반복 투여 독성 시험에서 체중, 일반증상, 사료섭취량, 음수량, 혈액학적 검사, 혈액생화학적 검사, 육안적 소견, 병리조직학적 검사 등에서 특이한 독성병변은 관찰되지 않았다.

위의 결과를 종합하여 볼 때 시험물질인 태음조위탕을 흰쥐에 4주간 경구 투여한 아급성 독성시험에서 무해 효과 관찰 수준의 투여 용량은 2,000 mg/kg 이상인 것으로 밝혀졌다.

감사의 글

본 연구는 경희대학교 대학원의 2007학년도 우수연구논문 장학금으로 지원받아 연구되었음.

참고문헌

1. 李濟馬. 東醫壽世保元. 서울, 행림출판사, pp 19-24, 137-141, 1993.
2. 이기주, 김경요, 전병훈. 태음조위탕이 백서의 비만증 및 유도비만세포에 미치는 효과. 대한동의생리병리학회지 10(1): 88-98, 1996.
3. 송미연, 이종수, 김성수, 신현대. 절식요법 시행 후 태음인 비

- 만에 대한 청폐사간탕과 태음조위탕의 임상적 연구. 한방재활의학회지, 8(1):32-56, 1998.
4. 장영주, 조정훈, 송병재. 태음조위탕과 전기침 병행치료의 비만에 대한 효과. 대한한방비만학회지 1(1):77-83, 2001.
5. KFDA. 국내유통 한약재의 안전성 평가를 위한 독성시험연구 The Annual Report of KFDA 7: 1024, 2003.
6. Shekelle, P., Morton, S., Maglione, M. Ephedra and Ephedrine for Weight Loss and Athletic Performance Enhancement: Clinical Efficacy and Side Effects. Evidence Report/Technology assessment. No. 76. AHRQ Publication No. 03-E022. Rockvill, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. pp 3-4, 2003.
7. 장문석, 심경준, 오지훈, 윤지원, 최문정, 김도림, 양응모, 임형호, 이명중, 박성규. SD계 흰쥐에 대한 마황의 급성 경구 독성 시험 연구. 동의생리병리학회지 22(4):762-765, 2008.
8. 최동기, 심경준, 최봉재, 박수연, 장문석, 박성규. SD계 흰쥐에서 마황 추출물의 아급성 경구 독성 시험 연구. 대한본초학회지 23(4):1-7, 2008.
9. 장문석, 심경준, 김휴영, 박은화, 고은빛, 최봉재, 양응모, 임형호, 이명중, 박성규. SD계 흰쥐에 대한 太陰調胃湯의 급성 경구 독성 시험 연구. 동의생리병리학회지 22(6):1439-1443, 2008.
10. 고병섭, 박민정, 박소민, 전원경, 천진미, 정필문, 박선민, 최수봉, 오명숙, 장문석, 박성규. 가미옥천산의 ICR 마우스 경구 투여에 의한 급성 독성시험 연구. 동의생리병리학회지 19(5):1200-1203, 2005.
11. 강순아, 장문석, 오명숙, 박완수, 강지웅, 김원남, 양응모, 이병희, 배오성, 박성규. ICR계 마우스에 대한 當歸補血湯의 급성 경구 독성시험. 동의생리병리학회지 20(3):572-574, 2006.
12. CDER/FDA. Guidance for Industry Single Dose Acute Toxicity Testing.(<http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>). 1996.
13. Hayes, A.W. Principles and Methods of Toxicology 2nd Edition. New york, Raven Press. p 177, 2001.
14. Lorke, D.A. New approach to practical toxicity testing. Arch. Toxicol. 54: 275-287, 1983.
15. 강순아, 장문석, 오명숙, 박완수, 김원남, 양응모, 이병희, 박성규. 當歸補血湯의 SD계 흰쥐에 대한 아급성경구독성시험. 대한본초학회지 21(2):159-163, 2006.
16. 식품의약품안전청. 의약품등의 안전성 유효성 심사에 관한 규정. 식품의약품안전청고시 2003(17), 2003.
17. 한의과대학본초학편집위원회. 본초학. 서울, 영림사, pp 154-156, 285-257, 300-301, 2004.
18. FDA(Food and Drug Administration). Dietary supplements containing ephedrine alkaloids; proposed rule. Federal Register 62: 30678-30724, 1997.
19. 장인수, 양창섭, 이선동, 한창호. 최근 독성 문제가 제기된 한약재에 대한 고찰. 대한한의학회지 28(1):1-10, 2007.