대한예방한의학회지 제14권 제3호(2010년 12월)
Kor. J. Oriental Preventive Medical Society 2010 ; 14(3) : 1-12

사물탕의 용량별 투여가 임신 랫드와 태자에 미치는 독성학적 연구

전성진[1] · 신헌태[2] · 김경태[3] · 박해모[1] · 이선동[1]*
[1]상지대학교 한의과대학 예방의학교실, [2]동신대학교 한의과대학 예방의학교실
[3]국립환경과학원 유해성평가연구과

Toxicological Effect of *Samultang*(Herbal Medicine) Administration in the Pregnant Rats and Fetuses
— Focusing on dose-response Relationship —

Sung-Jin Jeon,[1] Heon-Tae Shin,[2] Kyung-Tae Kim,[3]
Haemo Park[1] & Sun-dong Lee[1]*
[1]Department. of Preventive Medicine, College of Oriental Medicine, Sangji University,
[2]Department. of Preventive Medicine, College of Oriental Medicine, Dongshin University,
[3]Risk Assessment Division, National Institute of Environmental Research

Abstract

Objective : *Samulatang* (herbal description) is much used for women's disease in Korean Traditional Medicine. The aim of this study is to evaluate reproductive toxic effect by *Samultang* in pregnant rats and fetuses, and ascertain a dose-response relationship

Method : Pregnant Sprague-Dawley rats were administered with the *Samultang* at single, double and quadruple dose for 20 days, orally. Pregnant rats were sacrificed at 20th day of gestation, and observed internal and reproductive organs. Live fetuses of gestation were randomly selected and fixed in 95% ethanol. Fetuses were stained with alcian blue and alizarin red S. We observe maternal body weight,, index associated pregnancy, and skeletal malformations in fetus

Result : Maternal body weight of *Samultang* treated group has increased, side effect was not found in maternal body compared to that of control group. There were no significant difference in internal and

· 접수 : 2010년 11월 22일 · 수정접수 : 2010년 12월 21일 · 채택 : 2010년 12월 23일
* 교신저자 : 이선동. 강원도 원주시 상지대길 83, 상지대학교 한의과대학 예방의학교실
전화 : 033-730-0665, 팩스 : 033-738-7825, 전자우편 : sdlee1012@hotmail.com

reproductive organs.

Double concentration administered group had lowest value in number of implantation, live fetuses, implantation rate and delivery rate, Also double concentration administered group showed higher early and late resorption rate than the other group. But, these are not significant. In the sex ratio, number of females, bigger than number of males in all *Samultang* administered groups.

The fetuses of dams treated with *Samultang* didn't showed external and skeletal malformation.

Vertebral and sternal variations were observed in single, double and quadruple concentration administered group but, compared to the control, those variations were insignificant. There were no significant changes in number of ribs, cervical, thoracic, lumber, sacral and caudal vertebrae

Conclusion : *Samultang* is not expected to affect on pregnant rats and fetus about maternal body weight and number of live fetuses. There were no significant changes in organ weight, reproductive organs. Although skeletal variations were showed in vertebrae and sternum, treated groups were shown insignificant changes in skeletal variation

Key words : *Samultang*, herbal medicine safety, skeletal malformation, variation

I. 서 론

한국 한의학은 다른 국가의 전통의학과 달리 제도권내에서 시행되고 있는 의료로 활발한 치료와 연구, 유효성에 대한 과학적 검증 등이 이루어지고 있는데, 최근 외국과 국내의 여러 연구에서는 이에 대한 유효성과 더불어 안전성에 대한 문제제기가 지속적으로 증가되어져 왔다.[1-2)]

제기되고 있는 문제는 크게 한약재의 중금속, 농약 오염과 같은 한약재 오염문제와 약물 이상반응으로 인한 간, 신장, 뇌혈관계 질환 등의 장기독성 등이 있으며,[3)] 그 중에는 임신 중에 한약을 복용하였을 경우에 태아에게 미칠 수 있는 영향에 대한 내용도 포함되어 있다.[4)]

한국의 경우 한약의 이용률이 타 국가에 비해 높고, 한약을 통해 임신 중 건강을 증진시키려는 전통적인 인식 때문에 임신 중에 한약에 노출될 수 있는 기회가 높다고 할 수 있다. 또한, 약물이 태아에게 가장 영향을 줄 수 있는 임신 3주에서 3개월까지의 기간에 임신여성이 임신사실을 모르고 복용할 수 있는 가능성이 있어 임신여성의 약물복용에 의한 악영향에 대한 연구가 일부 진행되어진 바 있다.[5, 6)] 그러나, 이러한 악영향과는 반대로 연관성이 없다는 연구[7-9)]도 있어 이에 대해 명확히 결론을 내리기에는 아직은 불충분 하다.

또한, 상기한 임상적인 내용을 기술적으로 분석한 논문 이외에 임신한 실험동물에 있어서 안전함을 보고한 연구[10-13)]가 있었으며, 이에 사용된 한약처방으로는 임신 중 질환을 치료할 목적으로 흔히 복용하게 되는 안태음,[11)] 보생탕,[12)] 달생탕[13)] 등이 있었다.

본 논문에서는 기존에 실험된 상기 처방이외에 여성이 쉽게 복용할 가능성이 높고, 대부분의 여성 질환의 기본처방으로 활용도가 매우 높은 사물탕(四物湯)을 선택하여 임신한 실험동물과 그 태자에 있어서 기형을 일으킬만한 위험이 있는지 임신, 착상, 유산, 및 출산에 대해 관찰하고 태자의 골격기형 여부를 검증하여 임신 중 태자의 발생과 그 영향 그리고 임신유지에 대한 영향에 대해 연구하였으며, 기존 연구에서 미흡하였던 용량-반응관계를 알아보기 위하여 사물탕의 용량을 1배 용량, 2배

용량, 4배 용량으로 다양화하여 이에 따른 용량 의존적 변화가 있는지 관찰하였다.

Ⅱ. 실험재료 및 방법

1. 실험동물과 실험군

Sprague-Dawley계 8주령 랫을 한림실험동물연구소에서 구입하여 10일간의 적응하도록 하였다. 실험동물관리실의 온도는 23±2℃, 상대습도 55±7℃로 조절하도록 하고, 광주기는 오전 8시에 점등, 오후 8시에 소등하여 약 12시간의 비율로 유지하였다. 적응기간 및 실험기간 동안 증류수와 사료(펠렛)를 자유롭게 섭취하도록 하고 케이지는 폴리카보네이트 케이지가 사용되었다.

2. 실험방법

1) 실험동물의 임신과 군배정

동물시험은 의약품등의 독성시험기준(식품의약품안전청 고시 제1999-61호 1999. 12. 22)의 방법을 준용하였다.

실험동물의 임신은 교배 1일전에 수컷 1마리를 케이지에 넣고 적응시킨 후, 오후 7~8시에 암컷 2마리씩을 함께 두고, 익일 오전 8시~10시에 암컷의 질 도말 표본을 제작하여 임신을 확인하였다.[14] 질전(vaginal plug)확인 또는 질내 정자확인을 통하여 임신된 암컷을 확정하고 당일을 임신 0일로 하여 체중을 잰 후 정상대조군, saline 투여군(대조군), 사물탕 1배 투여군(treated 1 group), 사물탕 2배 투여군(treated 2 group), 사물탕 4배 투여군(treated 4 group) 총 5군으로 나누었고, 각 군의 동물 수는 11마리로 총 55마리를 실험에 사용하였다. 임신동물의 각 군에서 사물탕을 임신 1일부터 임신 20일까지 경구로 투여하고, 임신 20일에 부검한 후 관찰하였다. 관찰 내용은 모체의 장기무게, 자궁적출 후 염색된(Alcian blue, alizarin red S) 태자의 기형 등이었다(Table 1).

2) 사물탕 제조와 투여

사물탕 처방구성약물의 한약명(herbal names), 학술명(scientific names)과 용량은 다음 표 2와 같다(Table 2).

사물탕 30첩 분량을 1회용 부직포(성분: 폴리

Table 1. Experimental design for research

Group \ Dosage and Route	No. of Rats	Dosage** (mL/kg body wt.)	Route	Concentration
Normal	11	-	-	
Control	11	5	oral	saline
Treated* 1	11	5	oral	1 time *samultang*
Treated* 2	11	5	oral	2 time *samultang*
Treated* 4	11	5	oral	4 time *samultang*
Total	55			

* *Samultang*(herbal medicine) treated group 1, 2, and 4 time standard dose
** Standard dose intake by 60kg person

Table 2. Prescriptions used in the experiment : herbal names, scientific names and dose

Herbal names (*Samultang*)	Scientific names	g/cheop
Steamed Rehmannia Root (熟地黃)	*Rehmannia glutinosa Liboschitz var. purpurea Makino*	3.75
Angelicae Gigantis Radix (當歸)	*Angelica gigas Nakai*	3.75
Cnidii Rhizoma (川芎)	*Cnidium officinale Makino*	3.75
Paeoniae Radix (芍藥)	*Paeonia albiflora Pallas var. trichocarpa Binge*	3.75

Table 3. *Samultang* administration dose

Species	Type	Duration	Weight	Total volume	Dose(day)
Human	Decoction	15 days	60kg	4275ml	95ml(1 time) × 3 = 285ml
Human	Freeze-dried	15 days	60kg	116.3g(Recovery rate 2.72%)	2.854g(1 time) × 3 = 7.753g
Rat Treated* 1	Freeze-dried	1 day	1kg	5mL	0.129 g/kg
Rat Treated* 2	Freeze-dried	1 day	1kg	5mL	0.258 g/kg
Rat Treated* 4	Freeze-dried	1 day	1kg	5mL	0.517 g/kg

* *Samultang*(herbal medicine) treated group 1, 2, and 4 time standard dose

프로필렌, 100%, 유한킴벌리)에 담고 한약 전기약탕기(미광산업, 한국 2001년 제작, 정격전압 : 220V, 정격소비전력 : 1800W)에 물 5500cc와 함께 100℃ 정도로 2시간을 가열하였다. 최종적으로 추출된 한약 전탕액 4275cc을 동결건조시켰고, 동결 건조된 사물탕 건조중량은 116.3g이었다. 이를 인체(60kg) 1일 투여량을 기준으로 실험동물의 체중에 따라 투여량을 결정하였고, 투여 30분전에 표준농도의 4배, 2배, 1배의 사물탕건조물질을 용해시켜 4배의 농도를 가진 사물탕, 2배의 농도를 가진 사물탕, 1배의 사물탕을 제조 후 각 군에 투여하고 대조군은 생리식염수를 경구투여 하였다. 투여용량을 표 3에 제시하였다. 투여액량은 5mL/kg으로 하였다.

3) 체중 및 장기중량의 측정

임신 후 사물탕의 투여용량 결정을 위해 체중을 일주일에 두 번 측정하였고, 하루에 한번 경구투여 하였다. 실험동물은 최종 체중을 측정한 후에 경추 탈골로 안락사 시킨 후 부검하였고 모체의 간장, 비장, 신장과 생식기관인 자궁의 무게를 측정하였으며, 장기중량은 절대장기 중량과 체중에 대한 상대 장기 중량(천분율, ‰)을 표시하였다.

4) 자궁내 착상률, 출산율, 초기소실률, 후기소실률, 성비율의 계산

사물탕을 농도별로 20일간 투여한 모체의 난소에서의 황체수와 자궁의 착상된 자리와 그 자리에서의 태자 유무를 확인하여 착상률, 임신율, 초기소실율, 후기소실률 등을 조사하고 태자의 수컷과 암컷의 수를 파악하여 성비율을 계산하였다.

$$1)\ \text{Implantation rate}(\%) = \frac{\text{No. of implantation}}{\text{No. of corpus luteum}} \times 100$$

$$2)\ \text{Delivery rate}(\%) = \frac{\text{No. of live fetuses}}{\text{No. of implantation}} \times 100$$

$$3)\ \text{Early resorption rate}(\%) = \frac{\text{No. of corpus luteum} - \text{No. of implantation}}{\text{No. of corpus luteum}} \times 100$$

4) Late resorption rate(%)

$$= \frac{\text{No. of implantation} - \text{No. of live fetuses}}{\text{No. of implantation}} \times 100$$

5) M/F ratio = $\frac{\text{No. of Male}}{\text{No. of Female}}$

5) 태자의 골격기형 관찰

부검 후 모체의 자궁을 적출해 태자의 골격을 관찰하였다. 태반을 제거한 후에 성별, 무게, 외부기형을 관찰하였고, 장기를 제거하고 증류수로 씻은 후 약 70℃의 수조에 담궈 피부박리를 실시하고 과잉수분을 제거한 후 스페시맨 컵에 넣고 태자가 잠기도록 에탄올을 부었다.

에탄올에 2~3일 담구어 완전히 적신 후에 에탄올을 버리고 염색을 위해 alcian blue용액을 넣고 흔들어 20시간 염색된 후에 다시 에탄올에 7.5시간을 방치하게 하고 이후 에탄올을 버리고 1.0%의 수산화칼륨(KOH) 용액에 다시 담구었다. 17시간 후 수산화 칼륨 용액을 따라내고 alizarine red S 용액을 부어 염색되도록 하고 4시간 후 염색용액을 버리고 70% 에탄올과 글리세린의 5:5 혼합용액에 저장하였다. 이후 4시간이 지난 후에 입체현미경하에서 대조군과 투여군 간의 골격기형의 차이를 비교하였다.[15]

6) 통계분석

통계프로그램 SPSS 12.0를 사용하였으며, 각 자료에 대해 평균과 표준편차를 구하고 모체의 임신지표에 대해서 ANOVA를 사용하였다.[16]

Ⅲ. 결 과

1. 모체의 변화

1) 모체의 체중

임신한 모체에게 표준농도의 1배, 2배, 4배의 농도인 사물탕을 투여한 각 군의 임신 1일부터 20일 동안의 임신기간 중 체중의 변화는 아래 표 3과 같다. 일반적으로 모두 체중이 증가하는 결과를 보였다. 임신 1일부터 7일간은 대조군(10.0%)이 가장 높은 증가율을 나타냈고 7~14일까지는 4배의 농도를 투여한 군(18.1%)이 가장 높은 증가율을 나타냈다. 마지막 부검 전 까지는 대조군(31.1%)이 가장 높은 증가율을 나타냈고 정상군(27.2%) 또한 높은 증가율을 나타냈다. 2배의 농도를 투여한 군의 부검 전 체중이 다른 군들의 체중보다 낮은 결과를 나타내었으나 모든 군에서 사물탕 투여로 인한 체중의 감소는 나타나지 않았다(Table 4).

Table 4. Maternal body weight and rate of increase in all groups (mean, g)

Group \ Day	1	rate of increase(%)	7	rate of increase(%)	14	rate of increase(%)	20
Normal	240	5.8	254	13.0	287	27.2	365
Control	240	10.0	264	6.1	280	31.1	367
Treated* 1	240	8.5	260	11.7	291	25.9	366
Treated* 2	240	7.5	258	14.0	294	17.3	345
Treated* 4	240	4.3	250	18.1	296	22.6	363

* *Samultang*(herbal medicine) treated group 1, 2, and 4 time standard dose

2) 모체의 장기

모체의 장기무게 측정을 위하여 부검한 결과 각 투여군의 주요 장기 이상은 관찰되지 않았다.

각 군의 모체의 장기무게는 아래 Table 5와 같다.

간의 절대중량에서는 4배의 농도를 투여한 군(13.0±1.9)과 정상군(13.0±1.1)이 가장 높았으며, 비장의 무게는 모든 군(0.6±0.1g)이 유사한 결과를 나타냈다. 좌측신장은 사물탕 2배를 투여한 군(1.0±0.1g)과 정상군(1.0±0.1g)이 높았고, 우측신장은 2배를 투여한 군(1.0±0.1g)과 표준농도를 투여한 군(1.0±0.1g)에서 높았다. 뇌는 각 군간에 큰 차이를 보이지 않았다.

상대중량(체중대비 중량비)을 관찰해 볼 때에 간장 중량은 4배를 투여한 군(36.8±2.3‰)이 가장 높았고, 비장은 모든 군이 1.6~1.7(‰)로 유사하였고, 신장 좌측과 우측 모두 2배의 농도를 투여한 군(각각 3.0±2.4, 3.0±0.3‰)이 높았다. 뇌는 4배의 농도를 투여한 군(5.4±0.6‰)이 가장 높은 결과를 나타내었다. 상대중량과 절대중량에서 군 간에 주목할 만한 차이를 보이지는 않았다.

3) 모체의 임신지표

모체를 부검 후 난소에서의 황체수와 자궁의 착상수, 그리고 생존 태자수를 관찰하여 착상률, 임신율, 초기소실률, 후기소실률을 계산하였다(Table 6).

황체수는 정상군(14.5±1.8개)이 가장 많았고 착상수는 대조군(13.5±1.9개)이 가장 높았으며, 생존태자수와 임신율에서는 대조군이 각각 13.2±1.7마리와 97.5±6.3%로 가장 높았다. 사물탕 2배 투여군의 생존태자수와 임신율이 각각 10.8±4.8마리와 79.3±32.5%로 낮았으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

초기소실률과 후기소실률의 경우 사물탕 2배 투여군에서 각각 20.7±32.5%와 4.8±9.3%로 다른 군에 비해 비교적 높았으나, 이 역시 각 군의 분산이 커 통계적으로 유의한 결과를 보이지는 않았다. 용량의 증가에 따른 임신지표의 경향성은 관찰되지 않았고, 사물탕 투여군 전체에서 암컷 비율이 수컷보다 높았다.

Table 5. Maternal organs weight in the treated and control groups. unit : Mean±SD g or ‰.

Organs / Groups	Liver (‰B.W)	Spleen (‰B.W)	Kidney(Lt) (‰B.W)	Kidney(Rt) (‰B.W)	Brain (‰B.W)
Normal	13.0±1.1 (35.8±2.8)	0.6±0.1 (1.7±0.3)	1.0±0.1 (2.6±0.2)	0.9±0.1 (2.6±0.3)	1.8±0.1 (5.1±0.5)
Control	12.6±2.10 (34.3±3.4)	0.6±0.1 (1.6±0.3)	0.9±0.1 (2.5±0.1)	0.9±0.1 (2.5±0.2)	1.9±0.1 (5.2±0.4)
Treated* 1	12.7±1.5 (35.8±2.3)	0.6±0.1 (1.6±0.2)	0.9±0.1 (2.6±0.2)	1.0±0.1 (2.8±0.2)	1.9±0.1 (5.3±0.5)
Treated* 2	11.9±1.0 (35.4±2.6)	0.6±0.1 (1.7±0.2)	1.0±0.1 (3.0±0.4)	1.0±0.1 (3.0±0.3)	1.8±0.2 (5.3±0.6)
Treated* 4	13.0±1.9 (36.8±2.3)	0.6±0.1 (1.7±0.3)	0.9±0.1 (2.7±0.3)	0.9±0.1 (2.7±0.3)	1.9±0.1 (5.4±0.6)

* *Samultang*(herbal medicine) treated group 1, 2, and 4 time standard dose

Table 6. Pregnant Index of Samulang(herbal medicine) on caesarean section of dams

unit : mean±S.D

Pregnant Index / Groups	No. pregnant animal	Corpus luteum	Implan-tation	No. live fetus	Implantation rate	Delivery rate	Early resorption rate	Late resorption rate	M/F ratio	Male/ Female
Normal	12	14.5±1.8	12.8±2.7	12.4±2.7	88.2±15.6	96.9±5.0	11.8±15.6	3.1±5.0	79/69	1.14
Control	13	13.9±1.9	13.5±1.9	13.2±1.7	97.5±6.3	97.9±4.2	2.5±6.3	2.1±4.2	86/86	1.00
Treated* 1	13	13.7±2.9	13.1±2.9	13±2.9	95.6±7.1	99.4±2.3	4.4±7.1	0.6±2.3	76/92	0.83
Treated* 2	11	14.1±2.0	11.5±4.9	10.8±4.8	79.3±32.5	95.2±9.3	20.7±32.5	4.8±9.3	59/60	0.98
Treated* 4	11	14.1±2.9	12.9±2.2	12.4±1.9	92.5±10.6	96.3±6.9	7.5±10.6	3.7±6.9	66/68	0.97
p value**		0.939	0.554	0.329	0.086	0.498	0.086	0.498		

* *Samultang*(herbal medicine) treated group 1, 2, and 4 time standard dose
** *p* value by ANOVA

2. 태자에 미치는 영향

1) 태자기형 및 변이 발생

모체의 자궁을 적출하여 얻은 태자의 외형, 골격기형 및 변이 검사는 표 7, 표 8, 표 9와 같다.

먼저 척추의 숫자에서 경추, 흉추, 요추, 천골, 미추와 늑골의 수에서는 모든 군에서 동일하여 이상이 없었다(Table 7).

척추의 변이에 있어서 경추, 천골, 미추에서 변이가 관찰되지 않았으나, 흉추, 요추에서 변이가 다소 관찰되었다. 모든 변이의 발생은 정상군이 29건으로 가장 많았고, 대조군(26건), 사물탕 1배 투여군(26건), 사물탕 4배 투여군(17건), 사물탕 2배 투여군(9건) 순으로 나타났다.

흉추변이는 dumbell형의 경우 대조군이 9.1%로 가장 높았고, butterfly형은 사물탕 4배 투여군이 20.6%로 가장 높았다. imbalance형은 사물탕 1배 투여군이 11.8%로 가장 높았고, flat형은 정상군이 69.7%로 가장 많은 변이가 관찰되었다. kidney bean형은 대조군이 9.1%로 가장 높았다.

요추변이는 발생빈도가 낮았으며, 사물탕 1배 투여군에서 dumbell형이 1건, flat형 변이가 정상군, 대조군, 사물탕 1배 투여군에서 각 2~3건씩 관찰되었다(Table 8).

사물탕 투여용량에 따라 약간의 차이는 보이

Table 7. Number of fetal cervical, thoracic, lumbar, sacral, and caudal by groups. unit : N

Vertebrae / Groups	Cervical	Thoracic	Lumbar	Sacral	Caudal	Rib
Normal	7	13	6	4	2	14
Control	7	13	6	4	2	14
Treated* 1	7	13	6	4	2	14
Treated* 2	7	13	6	4	2	14
Treated* 4	7	13	6	4	2	14

* *Samultang*(herbal medicine) treated group 1, 2, and 4 time standard dose

Table 8. Variation Types of Fetal Vertebrae pouts by Groups

unit : % of fetus examined

Variation types / Groups	No. of fetus examined	Cervical	Thoracic					Lumber					Sacral	Caudal	Total
			dumbell	butterfly	im-balance	flat	kidney bean	dumbell	butterfly	im-balance	flat	kidney bean			
Normal	33	·	1 (3.0%)[a]	·	1 (3.0%)	23 (69.7%)	1 (3.0%)	·	·	·	3 (9.1%)	·	·	·	29
Control	33	·	3 (9.1%)	4 (12.1%)	1 (3.0%)	13 (39.4%)	3 (9.1%)	·	·	·	2 (6.1%)	·	·	·	26
Treated* 1	34	·	3 (8.8%)	1 (2.9%)	4 (11.8%)	11 (32.4%)	3 (8.8%)	1 (2.9%)	·	·	3 (8.8%)	·	·	·	26
Treated* 2	25	·	1 (4.0%)	·	1 (4.0%)	7 (28.0%)	·	·	·	·	·	·	·	·	9
Treated* 4	34	·	3 (8.8%)	7 (20.6%)	·	5 (14.7%)	2 (5.9%)	·	·	·	·	·	·	·	17

[a] Parentheses represent percentage of fetus examined.

* *Samultang*(herbal medicine) treated group 1, 2, and 4 time standard dose

고 있으나, 용량 증가에 따른 변이의 증가경향은 관찰할 수 없었다.

흉골변이는 대조군에서 33건으로 가장 많이 관찰되었고, 정상군(29건), 사물탕 1배 투여군(28건), 사물탕 4배 투여군(25건), 사물탕 2배 투여군(23건) 순으로 나타났다. 흉골의 missing이 사물탕 2배 투여군에서 비교적 높게 관찰되었으며(32.0%), hypoplastic형은 대조군이 84.8%, 사물탕 1배투여군에서 73.5%로 나타났다(Table 9).

Table 9. Variation Types of fetal sternum by groups

unit : N(%)

Variation types / Groups	No. of fetus examined	Sternum			Total
		miss	hypoplastic	off center	
Normal	33	7(21.2%)[a]	22(66.7%)	·	29
Control	33	5(15.2%)	28(84.8%)	·	33
Treated* 1	34	3(8.8%)	25(73.5%)	·	28
Treated* 2	25	8(32.0%)	15(60.0%)	·	23
Treated* 4	34	3(8.8%)	22(64.7%)	·	25

[a] Parentheses represent percentage of fetus examined.

* *Samultang*(herbal medicine) treated group 1, 2, and 4 time standard dose

Ⅳ. 고 찰

본 연구에서 사용된 사물탕은 당귀, 천궁, 숙지황, 백작약으로 구성되어 있으며, 宋代 陳師文의 《太平惠民和劑局方》[17]에 '調益榮衛 滋養血 治衝任虛損 月水不調...'라고 처음 수록된 이래 補血, 調血, 活血의 목적으로 歷代醫家에 의해 一切 血虛 및 血不和로 인하여 발생하는 諸症에 활용되고 있다.[18-20] 현대에는 심혈관 질환, 뇌혈관 질환, 부인과 질환 등을 치료하는데 광범위하게 응용되고 있다.[21]

또한 사물탕에 관한 실험적 연구로는 신경세포 보호효과,[22] 배양심근세포 방어효과,[23] 면역증진효과,[24] 위점막손상[25]에 대한 보호효과 등이 보고되어 있다.

위와 같이 부인과 질환에 있어서 가장 기본적인 처방이 되며, 여성이 복용할 확률이 높기 때문에 사물탕을 복용하는 임산부와 태아에 대한 안전성을 평가할 필요가 있어 동물실험을 수행하였다.

임신이 확인된 랫드를 표준농도의 1배, 2배, 4배의 사물탕을 투여한 군과 생리식염수만을 투여한 정상군 그리고 아무런 처치를 하지 않은 정상군으로 분류하여 임신기간 동안 매일 각 농도별로 경구 투여한 결과 랫드에게서 물과 사료섭취량, 일반 행동에서 특이한 점은 발견되지 않았고 설사와 같은 양상도 발견되지 않았다.

임신 20일째 각 군의 체중을 측정한 결과 체중을 측정한 결과 정상군의 평균체중은 365g이었으며, 대조군은 367g, 1배 투여군 366g, 2배 투여군은 345g, 4배 투여군은 363g으로 나타났다. 사물탕 2배 투여군의 평균체중이 다른 군에 비해 낮으나 군 간의 유의한 차이는 없었다(p=0.361). 사물탕 투여와 농도별 투여에 의한 체중의 감소는 관찰되지 않아 모체의 체중 변화에 영향을 미치지 않는 것으로 판단된다.

임신한 모체의 장기무게를 측정한 결과 각 장기의 절대중량에서는 군간에 다소 차이가 있었으나, 이를 체중을 기준으로 상대중량을 계산하였을 때 큰 차이를 발견할 수 없었다. 또한 이들 장기에서 육안적인 이상과 병리학적 변화 역시 관찰되지 않았다.

각각의 다른 농도의 사물탕을 투여한 모체의 자궁을 적출하여 황체수, 착상수, 생존태자수를 관찰하여 착상률, 임신율, 초기소실률, 후기소실률을 비교하였을 때에 모든 임신지표에서 군간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 다만, 사물탕 2배 투여군에서 착상률과 임신율이 다소 낮은 경향을 보였고, 초기소실률과 후기소실률은 다른 군에 비해 높은 결과를 보였으나, 각 군의 분산이 커서 통계적 유의성은 보이지 않았고, 이러한 결과는 각 군의 개체수가 적은 상황에서 1~2개의 실험개체의 수치가 영향을 준 것으로 보인다. 성비는 정상군, 대조군에서는 성비가 같거나 수컷이 많은데 비해 사물탕 투여군 모두에게서 암컷이 높은 성비를 나타내었다. 이 결과에 대해서는 자료부족으로 정확한 설명이 어려우며 추후에 심화된 연구가 필요하리라 생각된다.

사물탕을 인간에게 상용하는 용량의 1배, 2배, 4배로 랫드에게 투여하여 태자의 기형에 미치는 영향을 살펴본 결과, 외형과 골격(경추, 흉추, 요추, 천골, 미추, 늑골)의 기형 또는 결손은 관찰되지 않았으나 태자의 흉추와 흉골의 골화과정에서 변이가 다소 관찰되었다. 변이가 가장 많이 발생한 군은 정상군에서 29건이었고, 대조군 26건, 사물탕 1배 투여군 26건, 사물탕 4배 투여군 17건, 사물탕 2배 투여군 9건의 순으로 관찰되었다. 사물탕 2배 투여군이 9건으로 가장 낮은 원인은 태자의 수가 다른 군에 비해 낮았기 때문인 것으로 보인다. 용량증가에 따른 변이의 증가는 관찰되지 않았으며, 변이의 경향을 관찰하여 볼 때에 변이의 증가가

용량 의존적이라고 보기는 어렵다.

흉골에서는 골화가 전혀 진행되지 않은 경우(miss)는 사물탕 2배 투여군에서 8건(32%)으로 가장 높았다. 이는 실험태자의 수가 25개로 가장 낮은 것을 감안할 때에 다른 군에 비해 높다고 판단되며, 이에 대해서는 추후 연구가 필요하다고 생각된다. 골화 저형성 사례(hypoplastic)는 대조군에서 28건(84.8%)으로 가장 많이 관찰되었으며, 사물탕 1배 투여군에서 25건(73.5%), 정상군(66.7%), 사물탕 4배 투여군 22건(64.7%), 사물탕 2배 투여군 15건(60.0%) 순으로 나타났다. 흉골 변이에서도 사물탕의 용량증가에 따른 변이의 증가는 관찰되지 않았다.

따라서 골격기형 검사결과 투여군과 정상군 간의 작은 차이는 있었으나 사물탕의 농도에 따른 투여가 태자에게 직접적인 영향을 미쳤다고 생각되지 않는다. 이러한 결과는 보생탕, 안태음, 달생탕, 십전대보탕, 육미지황탕 등이 태자에 미치는 영향에 대한 결과와 유사하게 나타났다.[11-13]

한의학에서는《黃帝內經・素問・六元正紀大論》[26]의 "有故無殞 亦無殞也" 원칙에 의해 임산부의 질병치료에 대해 신중히 하되 완전한 금기사항은 아니다. 또한, 한의학의 임신금기약물에 대해서도《本草綱目》,[27]《婦人良方大全》[28] 등에서 자세히 기술하여 신중을 기하도록 하고 있다. 그러나 이러한 문헌을 근거로 하기에는 현대의 안전의식이 많이 변화하였고, 실험적 증명을 통하여 한의약의 안전성을 확보해 가는 과정이 필요하다고 생각된다.

양약에 비해 임신 중의 한약 복용에 대해 일반 환자들은 다소 긍정적인 인식을 가지고 있긴 하지만 많은 임신부들과 의사들은 아직도 임신 중 한약 복용을 회피하는 경향[29]이 있으며, 이러한 문제를 해결해 나가기 위해서는 다양한 방면의 연구가 누적되어야 할 것으로 생각된다.

본 연구는 임신 중 복용할 수 있는 사물탕이 투여 용량에 따라 실험동물의 모체와 태자에 미치는 영향에 대해 실험한 연구결과로서, 임신동물과 태자에게 큰 악영향은 관찰되지 않았으나 골화 형성과정에서 약간의 변이가 관찰되었다. 이러한 연구를 기반으로 국제적 연구경향을 참고하여 임신 중 한약의 안전성과 효과의 입증을 위한 지속적인 실험연구와 임상보고들이 이루어져야 할 것으로 여겨진다.

V. 결 론

임산부가 복용할 가능성이 높은 사물탕의 안전성 평가를 위해 사물탕 농도에 따라 1배, 2배, 4배의 농도로 임신한 실험동물에게 투여했을 때 랫드의 모체와 태자에 미치는 영향을 관찰하였다. 그 결과는 다음과 같다.

1. 모체의 체중변화에서는 임신 1일부터 20일까지 2배 농도의 사물탕을 투여한 군이 정상군보다 낮은 결과를 나타냈으나 한약 투여로 인한 체중감소는 없었다.
2. 사물탕을 임신중 투여한 실험동물의 모체에서 간장, 비장, 신장, 뇌 등의 상대중량은 군간의 차이를 보이지 않았다.
3. 모체의 황체수, 착상수, 생존태자수, 임신율, 착상률, 초기소실률, 후기소실률 등은 군간의 차이를 보이지 않았고 성비는 사물탕 투여군 전체에서 수컷보다 암컷이 높았다.
4. 태자의 골격기형은 관찰되지 않았으나, 흉추와 요추, 흉골에 있어서 변이가 다소 관찰되었다. 그러나, 이러한 변이는 대조군과 정상군에 비해 높지는 않았으며, 용량증가에 따른 변이증가도 관찰되지 않았다.

참고문헌

1. Eisenberg DM, Davis RB, Ettoner SL, Apple

S, Wilkey S, Rompay MV, Kessler RC. : Trend in alternative medicine use in the united states. 1990-1997. Results of follow-up national survey. JAMA. 1998 ; 280 : 1569-75.
2. Pittler MH, Ernst E. Systematic review : hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. Aliment Pharmacol Ther. 2003 ; 18 : 451-71.
3. 이정석, 이선동. 한·양약 복용이 간기능에 미치는 영향. 대한예방한의학회지. 2004 ; 8(1) : 59-74.
4. 송태복. 선천성 기형의 원인. 대한주산학회지. 1993 ; 4(2) : 145-152.
5. 최진주, 전영실, 김종일, 우복희, 강신명. 선천성기형 10년 6개월 연구. 대한산부인과학회지. 1978 ; 21(12) : 1025-1035.
6. 김종일. 선천성기형에 대한 연구. 대한산부인과학회지. 1992 ; 35(12) : 1720-1729.
7. 김철원. 임신중 한약을 투여한 37례의 임상보고. 대한한의학회지. 1998 ; 19(2) : 75-85.
8. 이인호, 송병기, 이경섭. 한약복용이 태아에 미치는 영향에 대한 실태분석연구. 대한한의학회지, 2000 ; 21(1) : 40-44.
9. 허지원, 조정훈, 장준복, 송병기, 이경섭. 꽃마을 한방병원에서 임신 중 한약을 투여받은 환자 146례에 대한 실태분석연구. 대한한방부인과학회지. 2002 ; 15(3) : 129-138.
10. 정형민, 이경섭, 송병기. 교애궁귀탕, 보중익기탕, 궁소산, 안태음, 안태금출탕을 투약한 임신생쥐의 생식능력의 변화. 대한한의학회지. 2000 ; 21(3) : 166-173.
11. 김창석, 박해모, 이선동, 이장우, 김판기, 신헌태. 안태음이 임신랫드와 태자에 미치는 영향. 한국환경보건학회지. 2007 ; 33(4) : 306-316.
12. 김창석, 이선동, 김판기, 이장우, 박해모. 보생탕이 랫드의 모체와 태자에 미치는 영향에 대한 연구. 대한예방한의학회지. 2005 ; 9(2) : 59-75.
13. 박해모, 김창석, 이선동, 이장우, 유재홍, 김판기. 달생탕이 랫드의 모체와 태자에 미치는 영향에 대한 연구. 한국환경보건학회지. 2006 ; 32(4) : 342-352.
14. Doull, J., Curtis D. Kleassen and Mary O. Andur. Toxicology ; The basic science of poisons, 6th edition. 2001.
15. 김판기, 황성희, 김대용, 석지현, 권은아. 임신랫드에 투여한 Butyl Benzyl Phthalate가 차산자에 미치는 영향. 한국환경위생학회지, 2000 ; 26(1) : 85-94.
16. 이학식, 임지훈. SPSS 12.0 매뉴얼. 법문사. 2005.
17. 陳師文. 太平惠民和劑局方. 臺北. 旋風出版社. 1975 : 242.
18. 朱震亨. 新編丹溪心法附餘(下卷). 서울. 대성문화사. 1993 : 702-703.
19. 許俊. 東醫寶鑑. 서울. 대성문화사. 1981 : 235
20. 龔延賢. 萬病回春. 서울. 醫聖堂. 1993 : 189-190.
21. 김완희. 사물탕에 대한 고찰. 대한한의학회지 1966 ; 2 : 35-4.
22. 박종운, 이기상, 문병순. 사물탕이 노화백서 뇌조직의 생화학적 변화에 미치는 영향. 대한한방내과학회지. 1998 ; 19 : 185-201.
23. 조권일, 정승원, 장재호, 이대용, 박세욱, 이인, 신선호, 문병순. 배양심근세포의 산화적 손상에 대한 사물탕의 방어효과. 대한한의학회지. 2005 ; 26 : 174-186.
24. 염정열, 은재순. 사물탕이 임신 말기 생쥐의 면역능에 미치는 영향. 생약학회지. 2000 ; 31(2) : 142-148.
25. 이성환, 임성우. 알코올로 유발된 생쥐의 위점막손상에 대한 사물탕의 보호효과. 대한한의학회지. 2004 ; 25(3) : 1-11.
26. 배병철. 今釋黃帝內經素問. 成輔社. 서울. 1999.

27. 李時珍. 國譯本草綱目, 杏林出版社. 서울. 1978 : 141.
28. 陳自明. 婦人良方大全. 一中社. 서울. 1991 : 324-325.
29. 최민선, 김동일. 임신 중 치료목적으로 한약을 복용한 환자에 대한 실태분석 및 치료에 대한 만족도 조사. 대한한방부인과학회지. 2005 ; 18(3) : 127-138.