대한예방한의학회지 제14권 제2호(2010년 8월)
Kor. J. Oriental Preventive Medical Society 2010 ; 14(2) : 91-104

보중익기탕과 귀비탕 투여가 임신랫드의 모체 및 태자에 미치는 연구

한용주[1)]·신헌태[2)]·이선동[1)*]
[1)]상지대학교 한의과대학 예방의학교실
[2)]동신대학교 한의과대학 예방의학교실

Toxicological Effect of *Bojungiggitang and Gwibitang* (Herbal prescription) in the Pregnant Rat and Fetuses
—Focusing on Reproductive and developmental Toxicity—

Yong-Joo Han,[1)] Heon-Tae Shin[2)] & 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,

Abstract

The experiments were undertaken to evaluate the effects of herbal medicine, Bojungiggitang and Gwibitang in pregnant rats and their fetuses.

Female Sprague-Dawley rats were orally administered with the Bojungiggitang and Gwibitang at dose of 5ml/kg/day for 20 days. Pregnant rats were sacrificed at 20th day of gestation, and the internal and reproductive organs. Approximately live fetuses in the 20th day of gestation were randomly selected and fixed in 95% ethanol. To observe skeletal malformations, fetuses were stained with alcian blue and alizarin red S.

Maternal body weights of Bojungiggitang and Gwibitang treated group has a tendency to increase compared to that of control group. There were no significant differences in internal and reproductive organs. There were no significant changes between two groups in blood chemistry and hematological values.

There were no significant changes in number of corpus luteum, implantation and live fetuses. But Bojungiggitang and Gwibitang administered group showed higher implantation rate than the control group. Also, Bojungiggitang and Gwibitang administered groups showed lower early resorption rate than the control group. And Gwibitang had the higher value in all the other groups in all items. From the sex ratio, the

· 접수 : 2010년 4월 9일 · 수정접수 : 2010년 8월 9일 · 채택 : 2010년 8월 11일
* 교신저자 : 이선동, 강원도 원주시 상지대길 83. 상지대학교 한의과대학 예방의학교실
전화 : 033-730-0665, 팩스 : 033-738-7825, 전자우편 : sdlee1012@hotmail.com

number of females were larger than the number of males in the control group, and more males than females in Gwibitang administered group.

Neonatal body weight and the number of fetus of Bojungiggitang and Gwibitang group were higher than that of control group. The fetuses of dams treated with Bojungiggitang and Gwibitang did not show external malformation. Vertebral and sternal variations were observed in Bojungiggitang and Gwibitang administered group compared to the control group. Those variations were insignificant. There were no significant changes in number of ribs, cervical, thoracic, lumbar, sacral and caudal vertebras.

From these results, it can be concluded that Bojungiggitang and Gwibitang showed no toxic effects on maternal body weight and the number of live fetuses. There were no significant changes in organ weight, hematological data, and reproductive organs. Although skeletal variations were shown in vertebra and sternum, Bojungiggitang, Gwibitang were shown insignificant changes in bone malformation.

Key words : Bojungiggitang, Gwibitang, herbal medicine, early resorption rate, late resorption rate, variation, malformation.

I. 서 론

임신 중의 약물복용은 태아의 성장발육과 임신유지에 영향을 미쳐 기형아의 발생 원인이 되거나 또는 유산, 조산을 일으킬 위험이 있으므로 약물을 사용함에 매우 신중해야 한다.[1] 특히 수정으로부터 임신 4주까지의 시기는 약물복용으로 인한 위험성이 높으며, 태반이 완성되는 임신 16주까지는 주의를 요하는 것으로 알려져 있다.[2] 그러나, 임신 중에 약물을 복용하는 기회는 비임신기 여성과 비교해 볼 때 별 차이가 없거나, 오히려 임신이라는 생리적인 현상을 경험하면서 더 많은 약물복용의 기회가 있을 수 있으며,[3] 최근 결혼연령과 출산연령이 증가함에 따라 출산율이 저하되거나 임신 중 다양한 질환의 이환을 증가시켜 임신중 약물복용의 기회가 점차 증가될 것으로 보인다.

전체 선천성 기형중 2~3%만이 약물 또는 화학물질으로 인한 것으로 밝혀졌고, 이외의 기형의 원인을 확실히 알 수 없는 경우가 65~67%에 이른다.[4] 태아 주위의 모든 요소가 직·간접적으로 태아에게 영향을 줄 수 있음을 생각할 때 안전성이 검증된 소수의 약물을 제외하면, 임신 중의 투약은 기형유발의 위험성이 상존한다고 할 수 있다.

반면, 한의학에서는 "有故無殞 亦無殞也"의 원칙에 의해 임산부에게 질환이 있을 경우에도 약물을 투여할 수 있는 이론적 근거가 있으며, 『東醫寶鑑』[5]에서는 임산부 질환에 二陳湯, 白朮散, 保生湯 등 약 80여종의 처방을 기재하고 있고, 砂仁, 半夏, 陳皮 등 100여종의 약물을 기술하고 있다.

임신중 사용되는 한약에 대한 문헌연구로 30종의 문헌에서 450종의 임신금기약물에 대한 조사[6]가 있었고, 국내의 임상연구에서는 임신중 한약복용이 산모와 태아에게 있어 큰 영향이 없다고 보고하고 있다.[7, 8] 임신중 복용할 수 있는 몇 가지 한약처방에 대한 실험연구의 결과에서 안전하다는 결과를 보였으나[9-11] 다양한 한약재와 처방을 고려할 때에 아직은 연구결과가 부족한 실정이다.

선행 연구에서는 안태음, 달생산, 교애사물탕 등 임신질환에 복용할 수 있는 처방에 대한 실험연구가 있었으나,[9-11] 임산부가 임신여부를 모르고 복용할 가능성이 높은 일반처방에 대해서는 많이 연구된 바가 없어서 본 연구에서는 보중익기탕과 귀비탕을 사용하였다. 두 처방 모두 활용도가 높고 많이 사용하고 있는 처방

으로써 보중익기탕은 임신오저의 증상이 있을 경우 안태음과 병용되기도 하고,[12] 만성피로,[13] 빈혈,[14] 발열[15] 등에 대한 다양한 효능이 연구되어 있으며, 귀비탕의 경우 역시 여성의 갱년기증후군[16]과 현훈,[17] 실험동물의 항스트레스효능[18]에 대한 연구가 있다.

따라서 본 연구는 보중익기탕과 귀비탕을 임신랫드에 투여한 후 모체의 체중, 각 장기의 무게, 혈액검사, 태자의 임신율, 착상률, 골격 기형 등을 관찰하여 랫드의 임신, 착상, 유산, 임신유지 및 출산에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험동물

Sprague-Dawley Rat 8주령(한림실험동물연구소)을 구입하여, 1~2주간의 적응기간을 거치게 하고, 건강한 개체를 실험동물로 사용하였다. 사육실 온도는 23±2℃, 상대습도 55±7℃로 조절하였으며, 광주기는 약 12시간 비율로 인공조명(오전8시 점등, 오후8시 소등)을 사용하였다. 사육케이지로는 폴리카보네이트 케이지가 이용되었고, 실험기간에 펠렛트 사료를 주고, 수분은 증류수를 자유로이 섭취하게 하였다.[19]

2. 실험방법

1) 실험동물의 임신

실험동물을 임신시키기 위하여 케이지에 수컷 1마리를 교배 1일 전에 넣은 후 적응하게 하고 오후 7시에서 오후 8시까지 암컷 2마리씩을 교배가 가능하도록 합사하였고, 다음날 오전 8시에서 오전 10시사이에 암컷 질의 도말표본을 제작한 후 임신여부를 확인하였다.[20] 임신확인방법은 질전(vaginal plug)확인 또는 정자가 질내에서 확인된 암컷을 실험동물로 사용하였고, 임신사실이 확인된 날을 기준으로 임신 0일을 기록하고 임신 0일의 체중을 기준으로 대조군, 귀비탕투여군, 보중익기탕투여군으로 분류하고 각 11마리씩 총 33마리를 실험에 사용하였다.

임신된 실험동물에게 임신 1일부터 임신 20일까지 귀비탕과 보중익기탕을 경구투여하였고, 임신 20일에 부검하여 모체는 각 장기의 무게를 측정하고 혈액 및 혈청검사를 실시하였으며, 태자는 자궁을 적출하여 Alcian blue 와 Alizarin red S 용액으로 염색한 후 골격기형 등을 관찰하였다.

2) 실험군 배정

임신 0일의 체중측정 후, 무작위추출법로 대조군(Control group)과 보중익기탕 투여군(BJIGT Bojungiggitang), 귀비탕 투여군(GBT Gwibitang)으로 분류하고, tail-marking법으로 각 임신동물을 구분하였다. 각 실험군에 임신동물 각 11마리 총 33마리를 배정하여 실험에 사용하였다.(Table 1)

Table 1. Experimental groups

Groups	No. of Rats	Dose (㎖/kg body wt.)	Route
Control	11	5(saline)	oral
BJIGT *(Bojungiggitang Treated)*	11	5	oral
GBT *(Gwibitang Treated)*	11	5	oral
Total	33		

3) 약물 제조 및 투여

보중익기탕과 귀비탕 처방 각 1제 분량을 (15일 복용) 위생적인 1회용 부직포(성분 : 폴리프로필렌, 100%, 제작사 : 유한킴벌리)에 담아 한약 전기약탕기(미광산업, 한국 2001년 제작, 정격전압 : 220V, 정격소비전력 : 1800W)에 물 5,500cc와 함께 100℃정도로 2시간을 가열하여 추출된 한약 전탕액 3,000cc을 실험약물로 사용하였으며, 인체(60kg) 1일 투여량을 기준으로 실험동물의 체중에 따라 투여량을 결정하였다. 실험물질은 냉장상태로 보관하였고, 투여 30분전에 밀봉 pouch를 개봉하여 실험에 사용하였다.

실험기간 동안 임신동물의 체중은 주 2회 측정하여 이를 기준으로 투여용량을 정하였고, 임신 1일부터 20일까지 경구투여기를 사용하여 하루에 한번 한약 5㎖/kg씩을 경구투여 하였다.

보중익기탕과 귀비탕의 한약명(herbal names)과 각 한약재 용량은 표 2와 같다.

4) 체중 및 장기중량의 측정

실험동물은 부검 전에 최종 체중을 측정하였고, 경추 탈구로 사망시킨 후 부검하였으며, 혈액채취 및 장기관찰을 시행하였다. 모체는 간장, 비장, 신장과 자궁의 무게를 측정하고 절대장기중량과 체중에 대한 상대장기중량(천분율, ‰)을 표시하였다.

5) 혈액분석

(1) 혈액 검사

실험동물 안락사 후에 하대정맥에서 채혈한

Table 2. Prescription used in the experiment : herbal names and dose

BJIGT(Bojungiggitang)	Dose(g)/cheop
Astragali Radix (黃芪)	5.62
Ginseng Radix (人蔘)	3.75
Atractylodis Macrocephalae Rhizoma (白朮)	3.75
Glycyrrhizae Radix (甘草)	3.75
Angelicae Gigantis Radix (當歸)	1.87
Citri Pericarpium (陳皮)	1.87
Cimicifugae Rhizoma (升麻)	1.12
Bupleuri Radix (柴胡)	1.12
GBT(Gwibitang)	
Angelicae Gigantis Radix (當歸)	3.75
Longanae Arillus (龍眼肉)	3.75
Zizyphi Semen (酸棗仁)	3.75
Polygalae Radix (遠志)	3.75
Ginseng Radix (人蔘)	3.75
Astragali Radix (黃芪)	3.75
Atractylodis Macrocephalae Rhizoma (白朮)	3.75
Poria (白茯神)	3.75
Aucklandiae Radix (木香)	1.87
Glycyrrhizae Radix (甘草)	1.12
Zingiberis Rhizoma Recens (生薑)	5.00
Jujubae Fructus (大棗)	3.00

후 EDTA-Na로 항응고처리하고 자동혈구계산기(Technicon 사의 H1 system)로 백혈구수(WBC), 적혈구수(RBC), 혈색소량(HGB), 적혈구용적(PCV), 평균적혈구용적(MCV), 평균적혈구색소량(MCH), 평균적혈구혈색소농도(MCHC), 혈소판수(PLT), 임파구(Lymphocyte), 호중구(Neutrophil), 단구(Monocyte), 호산구(Eosinophil), 호염기구(Basophil) 등을 측정하였다.

(2) 혈청 검사

혈액을 냉장고에 2시간정도 방치한 후 원심분리하여 혈청을 분리하고, 자동 혈청생화학 분석기(Technicon 사의 RA-XT)를 이용하여 혈청내 Alanine aminotransferase(ALT), Aspartate aminotransferase(AST), Creatinie, Blood Urea Nitrogen(BUN) 을 측정하였다.

6) 임신율, 착상률, 초기소실률, 후기소실률, 성비율의 계산

모체의 난소에서 황체수와 착상된 자리를 관찰하고, 그 자리의 태자 유무를 확인하여 착상률, 임신율, 초기소실률, 후기소실률 등을 구하였으며, 태자의 수컷과 암컷의 수를 파악하여 성비율을 계산하였다.

- Implantation rate(%)

$$= \frac{\text{No. of implantation}}{\text{No. of corpus luteum}} \times 100$$

- Delivery rate(%)

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

- Early resorption rate(%)

$$= \frac{\text{No. of corpus luteum} - \text{No. of implantation}}{\text{No. of corpus luteum}} \times 100$$

- Late resorption rate(%)

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

- M/F ratio

$$= \frac{\text{No. of Male}}{\text{No. of Female}}$$

7) 골격기형검사

부검 후 모체의 자궁에서 태자의 골격을 관찰하였다. 태반제거후 성별, 체중과 외형의 기형여부를 관찰한 후 장기를 제거하고 증류수로 수세하여 70℃의 수조에 담궈 피부를 벗겨냈다. 태자의 과잉수분을 제거한 후 스페시맨(specimen) 컵에 넣고 태자가 잠기도록 에탄올을 부었다.

2~3일후 에탄올을 버리고 알시안 블루(alcian blue)용액에 태자를 담근 후 잘 흔들고 20시간 방치하여 염색하였으며, 알시안 블루 용액을 버리고 에탄올을 부어 약 7.5시간이 지난 후 에탄올을 버리고 1.0%의 수산화칼륨(KOH) 용액을 부어 17시간 동안 방치하였다. 그 후 수산화 칼륨 용액을 버리고 알리자린 레드 에스(alizarine red S)용액을 부어 잘 흔들어 염색하였다. 약 4시간 후 알리자린 레드 에스 용액을 따라버리고 70% 에탄올과 글리세린을 5:5로 혼합한 용액에 저장하고 4시간 후 실체현미경하에서 대조군과 투여군 간의 골격기형의 차이를 비교하였다.[21]

8) 통계분석

수집된 자료들은 SPSS 12.0 프로그램[22]을 이용하여 모체의 장기중량, 임신율, 착상률, 초기소실률, 후기소실률 등을 대조군과 t-test로 비교하였다.

III. 결 과

1. 모체에 대한 영향

1) 체중변화

보중익기탕과 귀비탕을 임신한 Rat에게 임신 1일부터 20일까지 매일 5ml/kg씩 투여하면서 체중변화를 관찰한 결과 Fig 1과 같았다. 임신 1일부터 7일까지는 보중익기탕 투여군과 귀비탕 투여군이 각각 9.0%, 11.8% 증가하였고 대조군(6.9%)보다 모체 평균 체중이 높았다. 14일까지는 귀비탕 투여군의 평균체중이 가장 높았으며, 20일 부검 전에는 대조군(26.0%)이 보중익기탕 투여군(22.0%)과 귀비탕 투여군(22.1%)보다 체중증가비율이 높았으나 모체 평균 체중에서는 귀비탕투여군이 가장 높았다. 각 기간별로 체중을 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

2) 장기무게

임신기간 중 보중익기탕과 귀비탕을 투여한 모체를 부검한 후 장기무게는 Table 3와 같다. 각 장기무게와 천분율을 대조군과 보중익기탕 및 귀비탕과 각각 t-test 하였을 때에 유의한

Fig 1. Maternal body weight changes during pregnant days.

Table 3. Maternal organ weights in the treated and control groups.

unit : mean(g)±SD

Organs \ Groups	Control	BJIGT	GBT
Liver	13.6±1.8	13.4±1.5	13.2±0.3
(‰B.W)	(36.3±3.0)	(36.7±2.6)	(35.5±1.7)
Spleen	0.6±0.1	0.7±0.3	0.7±0.1
(‰B.W)	(1.7±0.2)	(1.9±0.6)	(1.8±0.3)
Kidney(Lt)	0.9±0.1	0.9±0.1	0.9±0.1
(‰B.W)	(2.5±0.3)	(2.6±0.3)	(2.5±0.3)
Kidney(Rt)	1.0±0.1	0.9±0.1	1.0±0.1
(‰B.W)	(2.6±0.2)	(2.6±0.4)	(2.6±0.3)

차이는 없었다.

3) 혈액분석

(1) 혈액 검사

대조군과 투여군의 모체에서 채취한 혈액을 통해 혈액학적 검사를 실시한 결과는 Table 4와 같다. 모든 검사항목에서 실험군과 대조군이 정상범위에 속해 있었으며, 각 항목에 따라 약간의 차이를 보였으나, 의미있는 결과는 아니었다.

(2) 혈청 검사

혈청 ALT, AST, BUN, Creatinine을 측정한 결과는 Table 5과 같다. 대조군과 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이는 없었으며,

Table 4. Hematological values in rats, orally treated with Bojungiggitang and Gwibitang during gestational periods

unit : mean±SD

Hematological Variables \ Groups	Control	*BJIGT*	*GBT*	reference value*
WBC ($10^3/\mu\ell$)	8.5±2.55	9.1±1.79	9.3±1.90	8.2±2.69
RBC ($10^6/\mu\ell$)	7.4±1.61	7.4±1.88	7.1±1.97	7.27±0.513
HGB (g/dℓ)	14.3±3.15	14.5±4.24	14.0±5.07	14.3±0.83
PCV (%)	43.6±4.20	42.8±9.79	42.9±8.15	45±3
MCV (fl)	53.0±5.45	51.9±6.73	54.0±8.45	52.6±2.27
MCH (pg)	19.3±5.09	19.9±3.60	20.9±5.27	16.7±21.0
MCHC (g/dℓ)	38.0±8.35	36.4±8.21	38.4±7.63	37.6±1.0
PLT ($10^3/\mu\ell$)	899±175	883±176	874±131	882±116
NEU ($10^3/\mu\ell$)	0.44±0.134	0.55±0.180	0.41±0.08	0.27-3.38
LYM ($10^3/\mu\ell$)	1.94±0.739	2.30±1.135	2.14±0.832	1.78-9.12
MON ($10^3/\mu\ell$)	0.33±0.149	0.30±0.109	0.27±0.109	0.01-0.54
EOSIN ($10^3/\mu\ell$)	0.46±0.204	0.41±0.142	0.45±0.318	0.03-0.58
BASO ($10^3/\mu\ell$)	0.04±0.035	0.07±0.007	0.05±0.038	0.00-0.10

- RBC, red blood cells ; WBC, white blood cells ; HGB, hemoglobin ; PCV, packed cell volume ; MVC, mean corpuscular volume ; MCH, mean corpuscular hemoglobin ; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration ; PLT, platelets ; NEU, neutrophils ; LYM, lymphocytes ; MON, monocytes ; EOSIN, eosinophils ; BASO, basophils.

* Reference by Brij M. Mitruka, Howard M. Rawnsley, Clinical biochemical and hematological reference values in normal experimental animals and normal humans. second edition, 1981

Table 5. Blood Serum chemistry values in rats orally treated with Bojungiggitang and Gwibitang during gestational periods

unit : mean±SD

Blood Serum Variables \ Groups	Control	*BJIGT*	*GBT*	Reference values*
ALT (U/ℓ)	42±16.4	46±22.0	46±17.3	44±23.9
AST (U/ℓ)	96±34.3	96±56.8	103±54.7	93±30.3
BUN (mg/dℓ)	21±4.9	22±6.4	23±7.8	21±3.9
Creatinine (mg/dℓ)	0.8±0.40	0.9±0.45	0.9±0.40	0.7±0.13

* Reference by Brij M. Mitruka, Howard M. Rawnsley, Clinical biochemical and hematological reference values in normal experimental animals and normal humans. second edition, 1981

ALT의 경우 실험군이 모두 대조군에 비해 높았으나 정상범위에 속하였고, AST, BUN은 귀비탕 투여군에서 높았으나 역시 정상범위에 속하였다.

4) 모체의 임신 관련지표

모체를 부검하여 난소의 황체수, 착상수, 생존태자수를 확인하여 착상률, 임신율, 초기소실률, 후기소실률 그리고 성비 등을 살펴본 결과는 Table 6과 같다.

황체수, 착상수, 생존태자수는 귀비탕투여군이 가장 높았고, 황체수와 착상수에 따른 착상률은 대조군보다 실험군이 높았다. 착상수와 생존 태자수에 따른 임신율에서는 대조군과 귀비탕투여군은 비슷하고 보중익기탕투여군에서 낮았다. 초기소실률은 대조군에 비해 실험군이 모두 낮았고, 후기소실률은 보중익기탕군에서 비교적 높았다. 성비는 대조군과 보중익기탕 투여군은 암컷이, 귀비탕 투여군은 수컷이 많았다. 그러나, 통계적으로 유의한 차이를 보인 항목은 없었다.

2. 태자에 미치는 영향

1) 태자 체중 및 수

태자를 자궁에서 꺼내 관찰한 결과는 Table 7, 8과 같다. 대조군과 보중익기탕 투여군과 귀비탕 투여군 태자의 평균 체중은 보중익기탕 투여군(4.4g), 대조군(4.2g), 귀비탕 투여군(4.2g)이었고, 암컷과 수컷에 따른 차이는 없었다. 태자수는 귀비탕 투여군(13.1마리), 대조군(11.1마리), 보중익기탕 투여군(11.1마리)이었다. 태자 체중과 수에서 역시 유의한 차이는 보이지 않았다.

2) 태자기형발생여부

임신기간동안 모체에서 적출한 태자의 외형 및 골격기형검사는 Table 9, 10, 11과 같다.

적출한 태자를 육안으로 검사한 결과 외형기형은 없었으며, 골격기형검사에서도 Alcian blue 와 Alizarin red S 용액으로 염색된 태자

Table 6. Pregnant relating index of herbal medicines on caesarean section of dams

unit : mean±SD

Groups / Pregnant Variables	Control	*BJIGT*	*GBT*
No. pregnant animal	11	11	11
Corpus luteum	13.1±2.2	12.2±1.7	14.0±1.1
Implantation	12.0±3.8	11.8±1.8	13.5±1.0
No. live fetus	11.5±3.8	11.1±2.4	13.1±1.4
Implantation rate	90.3±20.4	96.9±5.7	96.9±4.6
Delivery rate	96.4±5.6	92.8±9.9	96.6±5.2
Early resorption rate	9.7±20.4	3.1±5.7	3.1±4.6
Late resorption rate	3.6±5.6	7.2±9.9	3.4±5.2
M/F ratio	0.87	0.67	1.18
Male/Female	59/68	49/73	78/66

Table 7. Body weight of fetuses in the treated and control groups

unit : g mean±SD

	Control	*BJIGT*	*GBT*
Female	4.0 ± 0.5	4.3 ± 0.2	4.1 ± 0.5
Male	4.3 ± 0.6	4.6 ± 0.3	4.3 ± 0.5
Total	4.2 ± 0.6	4.4 ± 0.2	4.2 ± 0.5

Table 8. Number of fetus in the treated and control groups

unit : g mean±SD

	Control	*BJIGT*	*GBT*
Female	6.2 ± 2.6	6.6 ± 1.6	6.0 ± 2.6
Male	5.4 ± 2.7	4.5 ± 1.9	7.1 ± 2.9
Total	11.5 ± 3.8	11.1 ± 2.4	13.1 ± 1.4

Table 9. Effect of fetal vertebra treated with herbal medicines.

unit : number(%)

Variation type of Vertebra \ Groups		Control	*BJIGT*	*GBT*
No. of fetus examined		55	55	55
Cervical		·	1(1.8%)	·
Thoracic	dumbell	10(12.7%)[a]	3(5.5%)	14(18.2%)
	butterfly	14(20.0%)	23(23.6%)	12(18.2%)
	imbalance	1(1.8%)	7(12.7%)	4(7.3%)
	flat	9(14.5%)	5(7.3%)	3(5.5%)
	kidney bean	9(10.9%)	7(10.9%)	2(3.6%)
Lumbar	dumbell	·	·	·
	butterfly	·	2(3.6%)	·
	imbalance	·	1(1.8%)	·
	flat	·	·	·
	kidney bean	·	3(5.5%)	1(1.8%)
Sacral		·	·	·
Caudal	dumbell	·	·	·
Total		43	52	36

a : Parentheses represent percentage of fetus examined.

Table 10. Effects of fetal sternum and rib treated with herbal medicines.

unit : number(%)

Variation types of Sternum and Rib \ Groups		Control	*BJIGT*	*GBT*
Sternum	Missing	10(14.5%)[a]	6(7.3%)	18(18.2%)
	Hypoplastic	9(16.4%)	9(10.9%)	9(16.4%)
Total		19	15	27
Rib No.		14	14	14

a : Parentheses represent percentage of fetus examined.

Table 11. Number of fetal cervical, thoracic, lumbar, sacral, caudal treated with herbal medicines.

unit : number or mean±SD

Vertebra Number \ Groups	Control	*BJIGT*	*GBT*
Cervical	7	7	7
Thoracic	14	14	14
Lumbar	6	6	6
Sacral	4	4	4
Caudal	1.9±0.2	2.0±0.0	2.0±0.1

를 현미경으로 관찰한 결과 기형은 발견되지 않았다.

경추에서의 골화지연의 변이는 보중익기탕을 투여한 모체의 태자 1마리에서 관찰되었으며, 흉추에서의 골화지연 형태는 dumbell형이 귀비탕 투여군 14개, 보중익기탕 투여군 3개, 대조군 10개관찰되었으며, butterfly형은 대조군에서 14개, 보중익기탕 투여군 23개, 귀비탕 투여군 12개 관찰되었다. imbalance형은 대조군 1개, 보중익기탕 투여군 7개, 귀비탕 투여군 4개 관찰되었고, flat형은 대조군 9개, 보중익기탕 투여군 5개, 귀비탕 투여군 3개 였으며, kidney bean형은 대조군 9개, 보중익기탕 투여군 7개, 귀비탕 투여군 2개 관찰되었다.

요추의 변이에서 butterfly형은 보중익기탕 투여군에서 2개, imbalance형은 보중익기탕에서 1개 관찰되었다. kidney형에서는 보중익기탕 투여군 3개, 귀비탕 투여군 1개 관찰되었다.

흉골의 골화지연 형태에서 missing형은 대조군 10개, 보중익기탕 투여군 6개, 귀비탕 투여군 18개로 관찰되었고, hypoplastic형은 대조군 9개, 보중익기탕 투여군 9개, 귀비탕 투여군 9개 관찰되었다. 태자의 늑골 수는 모두 14개로 군간의 차이가 없었다.

척추 수에서 경추, 흉추, 요추, 천추에서 실험군과 대조군이 모두 같았고, 미추에서 대조군(1.9개), 보중익기탕 투여군(2.0개), 귀비탕 투여군(2.0개)이 관찰되었으나 t-test 결과 유의한 차이는 없었다.

IV. 고 찰

선천성 기형은 산모와 그 가족 그리고 산부인과 의사에게 지대한 관심사인데 비하여 약물을 사용하거나 기형 유발인자에 노출되었을 때 가능성에 대한 분명한 설명이 어려운 이유는 많은 예에서 원인이 밝혀져 있지 않기 때문

이다.[23, 24]

약물로 인한 선천성 기형에 대한 국내 논문들을 살펴보면, 최 등[25]은 선천성 기형아를 분만한 임산부 중 약물을 복용한 산모가 28%이고, 12.6%가 임신초기에 한약을 복용하였다고 하였다. 김 등[23]은 임신초기에 약물을 복용한 산모 39례(18.5%)에서 기형이 발생하였고, 이 중 한약복용자가 22례로 가장 많았다고 하여 임신초기에 한약에 의한 선천성 기형의 발생 가능성을 보고하였다. 또 조 등[26]은 산모들이 노출되는 약이나 유해환경도 매우 다양하였으며 산모 중 50%를 약간 넘는 수가 경험하게 되며 방사선에 노출되거나 양약 또는 한약을 사용한 비율이 약 30%가 되었는데 양약은 주로 치료약으로, 한약은 주로 보약이나 예방약으로 사용되고 있다고 하였다. 그러나 이러한 연구 결과들은 기형아를 출산한 산모에게 임신초기에 약물을 복용하였는지 여부와 그 중에서 한약을 복용하였다고 진술한 예를 조사한 것이어서 인과관계를 명확히 하기는 어렵다. 또한 어떠한 한약을 복용하였는지에 대한 정보가 없어 명확하지 않다.

반면, 김 등[27]과 정 등[28]은 동물실험을 통해 한약 복용이 태자에 미치는 영향에 대하여 연구하였고, 김[7]은 임신중 한약을 투여한 37예에서 산모의 증상이 호전되고 태아도 건강하였다고 보고한 바 있다. 이 등[12]은 실태분석을 통해 임신중 한약을 투여한 35예의 환자에 대한 추적조사결과 모든 사례에서 정상적으로 분만하였고, 한약이 임신중 질환을 개선하였다고 하였다. 그러나 한약이 태아에 미치는 영향에 대한 연구는 아직 미약한 상태이다.

본 연구에 사용된 보중익기탕과 귀비탕은 일반적으로도 다양한 질환[13-18]에 널리 쓰이고, 여성질환에도 많이 응용되어 임산부가 쉽게 복용할 수 있는 처방이므로, 동물실험을 통해 그 안전성을 평가하려 하였다.

1. 모체

1) 체중 및 혈액에 미치는 영향

실험기간동안 보중익기탕투여군과 귀비탕투여군의 임신랫드의 체중은 통계적 차이를 보이지 않았고, 사료와 물 섭취량, 일반 행동에서 특이한 점은 발견되지 않았다.

임신한 모체를 부검하여 장기무게를 측정한 결과 간의 절대중량에서는 대조군이 가장 높았으나 상대중량에서는 보중익기탕 투여군이 높았다. 비장은 상대중량에서 보중익기탕 투여군이 귀비탕 투여군보다 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 좌측 신장의 경우 상대중량이 보중익기탕 투여군이 약간 높았으며 우측 신장은 상대중량이 세 군 모두 유사한 결과로 나타났다. 부검을 통해 장기들을 살펴본 결과 육안으로 관찰된 이상이 없었고 병리학적 이상도 나타나지 않아 보중익기탕과 귀비탕 투여로 인한 이상은 없는 것으로 생각된다.

혈액검사에서는 백혈구 수가 대조군보다 보중익기탕, 귀비탕 투여군이 높은 결과를 보였으나 모두 정상범위에 속하였다. 적혈구 및 적혈구 관련지표인 MCV(평균 적혈구 크기), MCH(적혈구 내 평균 혈색소 절대량), MCHC(적혈구 내 평균 혈색소 농도)는 귀비탕 투여군이 적혈구 수에서 약간 낮았으며, MCV, MCH, MCHC에서는 보중익기탕 투여군에서 유사하거나 약간 낮은 결과를 보였다. 그러나 모두 정상범위에 포함되었으므로 임상적인 의미는 없는 것으로 생각된다. 림프구(LYM)와 호염기구(BASO)에서는 보중익기탕, 귀비탕 투여군이 대조군보다 높은 결과를 나타냈다. 그리고 혈소판(PLT), 호중구(NEU), 단구(MON)에서는 귀비탕 투여군이 대조군보다 낮은 결과를 보였으며, 호산구(EOSIN)에서는 보중익기탕 투여군이 낮은 결과를 보였다. 그러나 유의적인 차이는 없었고 정상

범위에 포함되었으므로 보중익기탕과 귀비탕의 투여가 혈액학적 변화에 영향을 주지 않았다고 생각된다.

혈청검사결과에서 대조군과의 차이는 유의하지 않았으며, 모두 정상범위에 속하였다.

2) 임신관련지표에 미치는 영향

모체의 임신 관련 지표에서 황체수, 착상수, 생존태자수에서 귀비탕 투여군은 대조군보다 높았으나 보중익기탕 투여군은 낮았고, 착상률, 초기소실률은 대조군보다 두 투여군이 좋은 결과를 보였다. 임신율, 후기소실률에서는 보중익기탕 투여군이 대조군보다 낮은 결과를 보였다. 성비에서는 귀비탕 투여군에서 수컷이 많이 관찰되었으나, 임신관련지표에서 대조군과의 비교에서 실험군은 유의한 차이를 보이지 않았다.

2. 태자에 대한 영향

태자의 체중은 암컷과 수컷에서 보중익기탕이 가장 높은 결과를 나타냈으며, 태자수에서는 귀비탕이 가장 높았으나 모두 큰 차이는 없었다.

태자의 기형관찰에서 외형기형은 투여군과 대조군 모두에서 관찰되지 않았으며, 골격기형에서도 특이한 기형은 나타나지 않았다. 그러나 태자의 골화과정에서 약간의 변이는 관찰되었는데, 특히 흉골과 흉추에서 관찰되었다. 흉추를 살펴보면 dumbell형은 귀비탕투여군에서 많이 관찰되었으며, butterfly, imbalance형은 보중익기탕 투여군에서 많이 관찰되었다. 그리고 flat, kidney bean형은 대조군에서 오히려 많이 관찰되었다. 요추에서는 보중익기탕 투여군에서 butterfly, imbalance 그리고 kidney bean형이 각각 3.6%, 1.8%, 5.5% 관찰되었다. 그리고 귀비탕 투여군에서도 kidney bean형에서 1.8%가 관찰되었다. 전체적으로 보중익기탕은 대조군보다 많은 수의 변이가 관찰되었으며, 귀비탕 투여군은 대조군보다 적은 수의 변이가 관찰되었다. 골격기형에 비하여 변이는 중요성이 떨어지나, 이와 같은 결과 대해서는 추가적인 연구가 필요하다고 생각된다.

흉골에서는 골화가 전혀 진행되지 않았거나(missing), 골화 저형성(hypoplastic) 사례가 귀비탕 투여군에서 대조군보다 많이 관찰되었으며, 보중익기탕 투여군에서는 적게 관찰되었다. 척추 수에서는 모두 대조군과 동일하였고 미추에서 미미한 차이를 보였다. 종합하면 중요한 골격기형은 관찰되지 않았으나, 변이의 빈도는 대조군과 실험군이 약간의 차이를 보이고 있으며, 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다고 생각된다. 이러한 결과는 보생탕, 안태음, 달생탕에 대한 연구 중 태자의 체중과 수 그리고 외형, 골격기형에 미치는 영향에 대한 결과와 유사하였다.[9-11]

현재 임상에서는 일반적으로 약물사용의 이익이 위험성보다 크지 않으면 임신 중 약물사용은 추천되지 않고 있으며, 사용하더라도 태아의 위험도를 최소화하기 위하여 치료용량 범위에서 가장 낮은 용량을 사용하도록 권하고 있다.[8] 특히 주요 장기가 형성되는 임신 제1기에는 가능한 약물의 사용을 제한하도록 권하고 있다.[3] 한의학에서도 예로부터 임신 중 치료상의 주의점과 금기사항을 매우 강조해 왔는데 『黃帝內經』·《素問·六元正紀大論》[29]에서는 "有故無殞 亦無殞也"라 하여 임신병의 치료원칙을 제시해 주고 있다. 여기서 殞은 태아의 사망이나 墮胎를 의미하며 임신중이라도 질병이 있는 경우에 병을 치료하면 태아에게도 역시 해가 없다는 뜻이다. 즉, 임신 중 환자의 치료에 있어서는 태아에게 영향을 주는 약물의 사용을 피해야 하지만 질병이 있는 경우에는 치료해야 한다는 것이 한의학에서의 원칙이라 하겠다. 따라서 산모들에게 임신 중 약

물사용에 대한 적절한 조언과 교육을 실시하여 임신 중 한약에 대한 올바른 이해와 인식이 이루어질 수 있도록 노력해야 할 것이다.

본 연구는 임신 중 보중익기탕과 귀비탕을 복용할 경우에 안전성을 실험적으로 관찰한 연구이며, 향후에도 이상의 연구 결과와 국내외 연구 경향을 참고하여 임신 중 한약의 안전성과 효과의 입증을 위한 지속적인 실험연구와 임상 보고들이 이루어져야 할 것으로 여겨진다.

V. 결 론

보중익기탕과 귀비탕의 모체와 태자에 미치는 영향을 평가하기 위해 실험동물에 투여하여 랫드의 임신, 착상, 유산, 임신유지 및 출산에 이르는 변화를 관찰하고 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 모체에 대한 영향

1. 모체의 체중변화에서는 임신기간내에 보중익기탕과 귀비탕의 투여로 인한 체중의 감소현상은 나타나지 않았다.

2. 모체의 장기무게에서는 절대중량과 상대중량에서 유의한 차이는 없었다.

3. 혈액검사에서 PLT, MON, EOSIN, WBC, MCH, LYM, BASO와 혈청검사에서 ALT, AST, BUN, Creatinine 모두 군간의 유의한 차이가 없었으며 정상 범위내였다.

4. 모체의 황체수, 착상수, 착상률, 임신율, 초기소실률, 후기소실률, 출산자 수, 출산자의 성비에서 악영향이 관찰되지 않았으며, 착상률과 초기소실률에서는 투여군에서 좀 더 좋은 결과가 관찰되었다.

2. 태자에 대한 영향

1. 태자의 체중은 보중익기탕 투여군이 높았고, 태자수는 귀비탕 투여군이 높았으나 유의한 차이는 없었다.

2. 외형기형과 골격기형 검사에서 기형발생은 관찰되지 않았으며, 다만 흉추와 흉골에서 골격변이가 관찰되었다. 척추의 개수에서도 대조군과 비교하여 유의한 차이는 없었다.

이러한 결과에 의하여 보중익기탕과 귀비탕의 실험동물에서 기형을 유발할 가능성은 낮아보이며, 보다 자세한 기전연구가 수행되어 안전성 확보를 위한 자료의 확보가 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 송병기. 한방부인과학. 서울. 영림출판. 375-383, 394, 1991.
2. 費中. 藥物與姙娠. 上海人民衛生出版社. 上海. 1-25, 1988.
3. 김경수. 1차 의료에서 임신 중 약물복용에 대한 상담. 가정의학회지. 2003 : 24(1) ; 11-18.
4. 한의부인과학 교재편찬 위원회, 한의부인과학 하, 정담, 서울, 68-72, 2002.
5. 허준. 동의보감. 남산당. 서울. 964, 1204, 1966.
6. 정진탁. 임신중 금기약물에 관한 문헌적 조사. 대한한방부인과학회지. 1987 : 1(1) ; 32-39.
7. 김철원. 임신중 한약을 투여한 37례의 임상보고. 대한한의학회지, 1998 ; 19(2) : 75-85.
8. 최민선, 김동일. 임신 중 치료목적으로 한약을 복용한 환자에 대한 실태분석 및 치료에 대한 만족도 조사. 대한한방부인과학회지. 2005 ; 18(3) : 127-138.
9. 김창석, 박해모, 이선동, 이장우, 김판기, 신헌태, 안태음이 임신랫드와 태자에 미치는 영향, 한국환경보건학회지. 2007 ; 33(4) : 306-316.
10. 김창석, 이선동, 김판기, 이장우, 박해모, 보생탕이 랫드의 모체와 태자에 미치는 영향에 대한 연구, 대한예방한의학회지, 2005 ;

9(2) : 59-75.
11. 박해모, 김창석, 이선동, 이장우, 유재홍, 김판기, 달생탕이 랫드의 모체와 태자에 미치는 영향에 대한 연구, 한국환경보건학회지, 2006 ; 32(4) : 342-352.
12. 이인호, 송병기, 이경섭. 한약복용이 태아에 미치는 영향에 대한 실태분석연구. 대한한의학회지, 2000 ; 21(1) : 40-44.
13. 劉建吉. 補中益氣湯治療慢性疲勞綜合征160例. 河南中醫. 2007 ; 27(8) : 245-248.
14. 김정은, 박상은, 신철경, 권오순, 이재왕, 서창운, 한현영, 홍상훈. 뇌졸중 환자의 정구성 정색소성 빈혈에 대한 보중익기탕의 호전례 2례. 동서의학. 2009 ; 34(1) : 33-43.
15. 송광규, 박미연, 김대준, 최해윤, 김종대. 보중익기탕을 투여한 기허발열형 환자의 임상경과보고. 대한본초학회지. 2003 ; 18(4) : 7-12.
16. 華剛, 管愛芬, 劉守新. 歸脾湯加減治療更年期綜合征180例. 光明中醫. 2007 ; 22(5) : 98-104.
17. 정달림, 홍승욱. 歸脾湯加味方 복용 후 호전된 양성 돌발성 체위성 현훈 환자 1례. 한방안이비인후피부과학회지. 2008 ; 21(2) : 198-205.
18. 최보인, 정진홍. 갱년기질환에 활용되고 있는 가미귀비탕의 항stress효과에 관한 실험적 연구. 대한한방부인과학회지. 2000 ; 13(2) : 201-212.
19. Doull, J., Curtis D. Kleassen and Mary O.Andur : Toxicology ; The basic science if poisons, 6th edition, 2001.
20. PanGyi Kim, NaRae Lee, SeongHee Hwang. The Bisphenol A : A Moduator of Pregnancy in Rats. Kor. J. Env. Hlth. Soc.. 2003 ; 29(4) : 27-34.
21. 김판기, 황성희, 김대용, 석지현, 권은아. 임신랫드에 투여한 Butyl Benzyl Phthalate가 차산자에 미치는 영향. 한국환경위생학회지, 2000 ; 26(1) : 85-94.
22. 이학식, 임지훈. SPSS 12.0 매뉴얼. 법문사. 2005.
23. 김종일. 선천성기형에 대한 연구. 대한산부인과학회지, 1992 ; 35(12) : 1720-1729.
24. 양영호, 손인숙, 송찬호. 선천성기형에 대한 임상적 고찰. 대한산부인과학회지, 1993 ; 36(7) : 2294-2298.
25. 최진주, 전영실, 김종일, 우복희, 강신명, 선천성기형 10년 6개월 연구. 대한산부인과학회지, 1978 ; 21(12) : 1025-1035.
26. 조주연, 김인규, 이규형. 약 환경과 선천성기형 관계에 관한 연구. 대한산부회지, 1995 ; 38(10) : 1871-1880.
27. 김동현, 김남재, 장준복, 송병기 : 한약이 임신중 태아에 미치는 영향(Ⅱ) －한약이 돌연변이원성과 염색체이상에 미치는 영향, 대한한의학회지, 1999 ; 12(1) : 321-327.
28. 정형민, 이경섭, 송병기. 교애궁귀탕, 보중익기탕, 궁소산, 안태음, 안태금출탕을 투약한 임신생쥐의 생식능력의 변화. 대한한의학회지, 2000 ; 21(3) : 166-173.
29. 배병철. 今釋黃帝內經素問. 成輔社. 서울. 1999.