

# 발효소시호탕의 마우스에 대한 단회투여 경구독성시험

서상희 · 황운환 · 이지혜 · 오수영 · 김태수 · 마진열\*

한국한의학연구원

## Single Dose Oral Toxicity Study of Fermented *Soshiho-tang* Extract in Mice

Sang Hee Seo, Youn Hwan Hwang, Ji Hye Lee, Su Young Oh, Tae Soo Kim, Jin Yeul Ma\*

Center for Herbal Medicine Improvement Research, Korea Institute of Oriental Medicine

The aim of this study was to investigate the acute toxicity and safety of fermented *Soshiho-tang* extract using male and female ICR mice. Mice were treated with fermented *Soshiho-tang* extract once orally at 1250, 2500 or 5000 mg/kg and observed for two weeks. At the doses used, no mortality or abnormal clinical signs in animals were shown during at the observation period. In addition, no differences were found between control and treated groups in body weight, hematology and biochemical analysis, and other findings. Above data strongly suggest that no observed adverse effect level of fermented *Soshiho-tang* extract might be over 5000 mg/kg/day in this study.

Key words : *Soshiho-tang*, Fermentation, Acute toxicity

### 서 론

소시호탕(小柴胡湯)은 상한소양병(傷寒少陽病)에 사용되는 대표적인 처방으로, 8대 증상은 왕래한열(往來寒熱), 흉협고만(胸脇苦滿), 구고(口苦), 인건(咽乾), 목현(目現), 오심구토(惡心嘔吐), 견옹(肩癢), 소화불량(消化不良)이다. 소시호탕은 중추신경계와 자율신경계를 조절하고 혈액의 점도를 개선하여 면역능력을 조절함으로써 각종 만성질환, 만성염증을 치유하고 인체의 항상성을 유지한다. 소시호탕의 처방내용은 시호, 황금, 인삼,半夏, 감초, 생강, 그리고 대추의 7가지 한약재이다. 이 중 시호에는 해열작용과 소염작용이 있고, 황금에는 소염작용, 담즙배설 촉진작용, 이노작용, 모세혈관 투과성 억제작용 및 강간작용 등이 있다. 또한 이 두 약재를 함께 투여할 때는 진정작용이 나타나고, 자율신경의 긴장을 완화시키며, 이담작용도 발휘한다. 인삼은 망내계의 탐식작용을 높이고 소화흡수를 증강시키며 진신기능을 부활시키고, 감초는 steroid 유사 작용에 의해 소염작용을 나타내고, antianaphylaxis 작용과 해독작용도 나타낸다. 반하는 진토작용과 진해, 거담작용을 나타내고 생강과 같이 작용하여 위의 연동운동을 조정한다. 대추는 여러 약들을 조화시키

며 영양·자운한다<sup>1-4)</sup>.

이러한 생약제제는 경구로 섭취 시, 비극성이 높은 알카로이드 등은 위에서 흡수 될 수 있으나 당체 등의 성분들은 장내 유산균에 의해 비배당체로 생물전환이 되어야 체내로 흡수되어 약리효과를 나타낼 수 있다<sup>5)</sup>. 장내 세균에 의해 일어나는 일련의 소화 과정은 같은 약제를 복용하여도 개개인에게서 그 효과가 다르게 나타나는 이유로 주목받고 있으며<sup>6)</sup>, 유산균 발효를 통하여 특정성분을 활성성분으로 전환시키기 위한 연구가 식품 및 한의학계에서 다양하게 진행되고 있다<sup>5,7,8)</sup>. 발효란 미생물이 자신이 가지고 있는 효소를 이용하여 유기물을 산화, 환원 또는 분해 합성시키는 반응으로, 발효과정에서 유용성분의 증가와 소화력, 흡수율이 증가되고 잔류농약이 미생물의 작용으로 유기물질로 분해되며, 약성을 강화시키고 새로운 약효를 얻을 수 얻을 수 있는 장점이 있으며, 유익한 세균을 증가시켜 건강을 유지하는데 큰 도움을 준다<sup>9,10)</sup>.

최근 한의학계에서도 약효성분의 체내 흡수율 및 생체 이용률을 강화시키는 발효 한약에 대한 관심이 급증하고 있으나, 아직 발효소시호탕에 대한 연구는 이루어지지 않았다. 따라서 본 연구에서는 현재 널리 사용되는 한방처방 중 하나인 소시호탕의 효능을 강화하기 위하여 대표적인 장내 유산균인 *Bifidobacterium thermophilum*을 이용하여 발효하여, 발효소시호탕의 효능평가 이전에 안전성을 검증하고자 한계용량을 단회

\* 교신저자 : 마진열, 대전시 유성구 전민동 엑스포로 483, 한국한의학연구원

· E-mail : jyma@kiom.re.kr, · Tel : 042-868-9466

· 접수 : 2011/11/08 · 수정 : 2011/12/09 · 채택 : 2011/12/12

투여하는 급성독성 시험을 식품의약품안전청 고시 제 2005-60호 의약품등의 독성시험방법의 “비임상시험 관리 기준”(2005년 10월 25일)에 따라 암·수 ICR 마우스를 이용하여 실시하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 시험물질

본 실험에서 사용한 소시호탕의 처방 구성은 Table 1과 같다. 시호, 황금, 반하, 대조는 영천현대약업사 (경북 영천시 완산동 925-15)에서 구입하였으며, 감초는 허브팜 (경기 남양주시 진건읍 용정리 800-5)에서, 인삼과 생강은 농협에서 각각 생산자 및 재배지역이 명확한 한약재를 구입하였다. 처방 구성에 따른 각 한약재들은 중량의 10배에 달하는 생수 (화이트, 경남 산청군 삼장면 덕교리 800)에 1시간동안 침적시킨 후 180분간 전탕추출법 (한국, 경서추출기 cosmos-660)에 의한 시험물질 추출을 실시하였다. 시험물질의 발효는 한국식품연구원 (Korea Food Research Institute: KFRI) 식품 미생물 유전자은행에서 분양받은 *Bifidobacterium thermophilum*을 1%(v/v)로 하여 접종 한 후, 37℃의 항온실에서 48시간동안 통기배양하여 액체 발효를 실시하였으며, 동결건조기(한국, 일신 FD5512)를 사용하여 분말 형태로 조제하였다.

Table 1. The Prescription of *Soshiho-tang*

Herb	Scientific Name	Dose(g)
시호	<i>BupleurumfalcatumL.</i>	600
황금	<i>ScutellariabaicalensisGeorgi</i>	400
반하	<i>PinelliaternataBreit</i>	200
생강	<i>ZingiberOfficinaleRoscoe</i>	74.5
인삼	<i>PanaxginsengC.A.Meyer</i>	200
대조	<i>Zizyphusjujuba</i>	100
감초	<i>GlycyrrhizauralensisFisch</i>	100
Totalamount		1674.5

### 2. 실험동물 및 사육환경

실험구역은 한국한의약연구원 동물실험실에서 실시하였으며, 암·수 ICR 마우스(오리엔트 바이오, 경기도 성남시 중원구 상대원동 143-1) 4주령을 사용하였다. 동물입수 시, 외관을 육안으로 검사한 후, 일주일동안 시험을 실시하는 동물실에서 순화시키고 그 중 건강한 동물을 골라 실험에 사용하였다. 순화 기간 중, 일반 임상증상을 관찰하여 건강한 동물을 암·수 35마리씩 선정하여 체중범위에 따른 무작위법에 의하여 군 분리를 실시한 후, 본 실험에 사용하였다. 본 실험은 실험동물윤리위원회의 심의를 거쳤으며, 순화 및 실험기간 동안의 사육환경은 온도 23±3℃, 상대습도 50±10%, 환기횟수는 시간당 12~16회, 조명은 12시간 명암주기(점등 7:00, 소등 19:00), 조도는 150~300 Lx로 조정하여 일정한 사육환경 조건을 유지하였다. 그리고 실험동물용 고형사료(PMI nutrition, USA)와 물은 자유 섭취 조건으로 하였다.

### 3. 실험군 및 한약재투여

5주령 마우스에 대한 급성 경구독성을 평가하기위하여 소시

호탕 및 발효소시호탕의 투여 용량은 경구투여 한계용량 5000 mg/kg를 기준으로 하여 공비 0.5로 각각 3개 군을 설정하였으며, 대조군을 포함하여 암·수 ICR 마우스를 각각 7개의 용량군으로 나누었다. 본 연구에서는 대조군과 비교하여 시험물질 투여로 인한 급성독성 여부를 관찰하였고, 소시호탕과 발효소시호탕을 투여한 시험물질 투여군 간의 체중 및 임상증상 등을 비교함으로써, 소시호탕의 발효로 인한 급성독성 여부를 관찰하였다. 시험물질의 투여 경로는 임상예정 경로로서 경구투여를 선택하였으며, 각 용량의 시험물질을 투여 직전에 3차 증류수에 희석하여 하룻밤 절식시킨 동물을 배부 피부 고정법으로 고정하고 경구투여용 일회용 зонде(zonde)를 장착한 주사기를 이용하여 조제시험물질을 강제 경구투여 하였다.

### 4. 임상증상 및 부검

임상 증상은 투여 직후부터 6시간 동안 매시간 관찰하였으며, 그 후 14일(1회)동안 일반증상 관찰법에 의하여 관찰하였다. 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 럼퐁(바이엘 코리아 주식회사, 경기도)을 복강주사 하여 마취시킨 후 개복하여 혈액을 채취하였으며 방혈 후, 주요 내부 장기 이상병변을 육안으로 관찰하였다. 이후 간, 심장, 신장, 폐, 비장을 적출하여 생리식염수로 3회 행군 후 수분을 제거하고 무게를 측정하였다.

### 5. 혈구분석

복부대동맥에서 채혈한 혈액은 항응고제가 함유된 EDTA K2 tube(BD사)에 넣어 자동혈액분석기 advia 2120(Siemens Healthcare, Camberley, UK)를 이용하여 혈액학적 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 측정하였다.

### 6. 혈액생화학적 검사

복부대동맥에서 채혈한 혈액 중 일부를 혈액학적 검사로 이용하고 나머지 혈액은 원심분리(5000rpm, 15분)하여 자동생화학검사기(XL-200, Erba Diagnostics Mannheim, Germany)를 이용하여 chemistry를 측정하였다.

### 7. 통계학적

실험결과는 SPSS package program(version 12.0)을 이용하여 평균과 표준편차를 구하였으며 각 군의 평균치간의 차이에 대한 유의성은 one-way ANOVA (analysis of variance)와 t-test, Tukey test에 의하여 p < 0.05 수준에서 검증하였다.

## 결 과

### 1. 치사율 및 LD50

소시호탕 및 발효소시호탕의 단회경구 급성독성시험에서 시험기간동안 사망례는 없었다(Table 2). 따라서 본 실험의 경우 한 계용량(5000 mg/kg/day)까지 경구 투여하여도 사망을 관찰할 수 없어 LD50값은 산출되지 않았다.

**Table 2. Mortality of Male and Female ICR Mice Orally Treated with *Soshiho-tang* and Fermented *Soshiho-tang* Extract**

Gender	Group	Dose (mg/kg)	Days after treatment				
			0	1	3	7	14
Male	con	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1250	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	SSH	2500	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		5000	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	FSSH	1250	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2500	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Female	con	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		1250	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	SSH	2500	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		5000	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	FSSH	1250	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
		2500	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

Con: Control Group. SSH: *Soshiho-tang* Extract Group. FSSH: Fermented *Soshiho-tang* Extract Group. Values are expressed as No. Dead/No. animals.

2. 임상 증상의 관찰

Table 3과 같이 소시호탕 및 발효소시호탕의 급성독성시험에서 시험기간동안 실험동물을 관찰한 결과 보행장애, 행동이상, 웅크림, 설사, 부종, 호흡촉박, 몸단장, 뒤통수, 유루, 무기력증, 구토, 비루, 마비, 유언 등 시험 물질투여와 관련하여 별다른 임상증상을 볼 수 없었다.

3. 체중 측정

체중 변화를 관찰한 결과는 Table 4와 같다. 경구 투여 후 시험물질 투여군과 대조군 모두 개시체중에 비하여 체중이 증가하였으며, 투여 전, 투여 후 1, 3, 7, 14일 모두 대조군과 소시호탕 및 발효소시호탕 추출물의 모든 투여용량군 간의 유의적인 체중 변화의 차이는 관찰할 수 없었으며, 소시호탕 추출물 투여군과

발효소시호탕 추출물 투여군 간의 유의적인 체중변화 차이 또한 관찰할 수 없었다.

4. 부검 소견 및 장기무게 측정

실험 종료 시, 모든 실험동물을 부검하여 주요내부 장기의 육안적 소견을 관찰한 결과 1250, 2500, 5000 mg/kg 용량의 소시호탕 및 발효소시호탕 추출물 투여군과 대조군 모두에서 심장, 폐, 흉선, 간, 신장, 부신, 비장, 위, 대장, 맹장 등의 주요내부 장기에 대한 외관상의 어떠한 이상 병변도 발견되지 않았다. 또한 장기중량 측정결과에서 대조군과 모든 투여군 간의 유의성 있는 차이가 나타나지 않았다(Table 5).

5. 혈액생화학적 검사

시험물질 단회투여 14일 후, 혈액생화학적 검사에 대한 측정 결과는 Table 6에 나타내었다. 암수의 모든 투여용량군에서 대조군에 비해 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다.

6. 혈구분석

혈액학적 검사에 대한 측정 결과는 암수의 모든 투여용량군에서 대조군에 비해 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다(Table 7).

고 찰

소시호탕은 만성간질환, 특히 만성감염과 간경변증 환자의 치료를 위해서 사용되는 대표적인 한방처방으로<sup>2,3,11)</sup>, 항염증, 항산화, 면역조절, 간보호, 간재생, 그리고 항암효과 등의 다양한 약리작용을 보인다<sup>12-17)</sup>. 본 연구에서는 소시호탕의 약효성분의 체내 흡수율 및 생체 이용률을 강화시키고자 유산균을 이용하여 발효소시호탕을 제조하였으며, 그 안전성에 대한 자료를 마련하기 위하여 실험동물에 대한 급성 독성실험을 실시하였다. 시험물질인 소시호탕의 임상적용 경로가 경구임으로, 경구 투여용 존재를 이용하여 단회 경구 투여를 수행하였으며, 투여용량은 단회 경구 투여 최고 용량인 5000 mg/kg/day로 설정한 후, 투여 용량을 2500 mg/kg, 1250 mg/kg으로 반감시켜 설정하였다. 단회 경구

**Table 3. Clinical Sign in Male and Female ICR Mice Orally Treated with *Soshiho-tang* and Fermented *Soshiho-tang* Extract**

Variable	Group Dose (mg/kg)	Male							Female						
		con		SSH		FSSH			con		SSH		FSSH		
		0	1250	2500	5000	1250	2500	5000	0	1250	2500	5000	1250	2500	5000
Ataxia	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
Bizarre Behavior	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
Crouching	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
Diarrhea	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
Edema	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
Gasping	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
Grooming	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
Jumping	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
Lacrimation	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
Lethargy	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
Nausea	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
Nasal Discharge	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
Paralysis	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
Salivation	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. SSH: *Soshiho-tang* Extract Group. FSSH: Fermented *Soshiho-tang* Extract Group. Values are expressed as No. Dead/No. animals

**Table 4. Change of Body Weight in Male and Female ICR Mice Orally Treated with *Soshiho-tang* and Fermented *Soshiho-tang* Extract**

Gender	Group	Dose (mg/kg)	Body weight (g)				
			Days after treatment				
			0	1	3	7	14
Male	con		28.28±1.95	30.92±2.30	32.12±2.58	34.66±2.99	36.68±3.21
		1250	28.41±2.00	32.38±1.78	33.59±1.34	35.53±1.66	37.64±2.18
	SSH	2500	28.26±1.56	31.36±1.45	32.02±1.64	33.71±1.86	35.18±2.38
		5000	28.19±1.87	31.47±2.51	32.24±2.21	34.06±2.94	35.31±2.90
	FSSH	2500	28.71±2.41	30.59±1.94	31.38±2.08	33.43±2.22	34.41±2.45
		5000	28.95±1.66	31.62±2.16	32.36±2.25	34.55±2.75	36.26±3.05
Female	con		23.02±2.07	24.37±2.48	24.66±2.38	26.20±2.88	28.07±2.76
		1250	23.46±1.12	23.27±1.32	24.19±1.08	25.18±1.50	27.86±2.02
	SSH	2500	23.62±1.74	24.05±2.13	24.25±1.42	25.96±1.43	27.77±1.30
		5000	26.65±3.41	31.47±2.51	24.66±1.00	26.14±1.19	28.62±0.46
	FSSH	2500	23.64±1.24	23.78±1.44	24.68±1.69	25.91±1.64	28.18±1.62
		5000	23.42±1.02	24.01±1.19	24.23±1.24	25.88±1.91	26.78±1.96
		5000	23.57±0.85	23.90±0.63	23.81±0.51	25.41±1.51	27.00±2.11

Con: Control Group. SSH: *Soshiho-tang* Extract Group. FSSH: Fermented *Soshiho-tang* Extract Group. The data are presented as mean±SD.

**Table 5. Organ Weight in Male and Female ICR Mice Orally Treated with *Soshiho-tang* and Fermented *Soshiho-tang* Extract**

Gender	Group	Dose (mg/kg)	No. of animals	Organ weight (g)					
				Liver	Kidney (L)	Kidney (R)	Spleen	Heart	Lung
Male	con		5	1.87±0.20	0.27±0.04	0.27±0.03	0.13±0.02	0.17±0.00	0.21±0.01
		1250	5	1.94±0.15	0.29±0.04	0.30±0.03	0.13±0.02	0.17±0.03	0.02±0.01
	SSH	2500	5	1.93±0.26	0.29±0.03	0.29±0.04	0.12±0.01	0.18±0.04	0.21±0.03
		5000	5	1.93±0.23	0.29±0.03	0.30±0.04	0.14±0.03	0.15±0.01	0.20±0.02
	FSSH	2500	5	2.01±0.29	0.30±0.05	0.33±0.09	0.12±0.02	0.16±0.02	0.21±0.01
		5000	5	1.84±0.15	0.26±0.02	0.27±0.02	0.12±0.02	0.17±0.01	0.22±0.01
Female	con		5	1.87±0.27	0.27±0.02	0.27±0.02	0.11±0.02	0.16±0.02	0.22±0.01
		1250	5	1.21±0.17	0.16±0.02	0.16±0.01	0.12±0.04	0.13±0.01	0.19±0.01
	SSH	2500	5	1.34±0.18	0.17±0.02	0.18±0.01	0.12±0.02	0.13±0.01	0.20±0.02
		5000	5	1.41±0.09	0.19±0.01	0.19±0.00	0.14±0.02	0.14±0.01	0.21±0.02
	FSSH	2500	5	1.25±0.17	0.17±0.01	0.18±0.02	0.13±0.04	0.13±0.01	0.20±0.03
		5000	5	1.35±0.09	0.17±0.01	0.17±0.02	0.13±0.02	0.12±0.01	0.20±0.02
		5000	5	1.30±0.21	0.17±0.01	0.17±0.01	0.15±0.03	0.13±0.02	0.20±0.02
		5000	5	1.24±0.11	0.18±0.01	0.18±0.01	0.13±0.03	0.13±0.02	0.20±0.02

Con: Control Group. SSH: *Soshiho-tang* Extract Group. FSSH: Fermented *Soshiho-tang* Extract Group. The data are presented as mean±SD.

**Table 6. Level of Hematological Analysis in Male and Female ICR Mice Orally Treated with *Soshiho-tang* and Fermented *Soshiho-tang* Extract**

Gender	Group	Dose (mg/kg)	WBC X1000	RBC X10 <sup>6</sup>	HGB g/dl	HCT %	MCV fl	MCH pg	MCHC g/dl	PLT x1000
Male	con	0	2.58±1.76	8.12±0.90	13.18±0.92	44.88±3.63	55.43±2.41	16.33±0.93	29.43±0.40	1244.75±78.53
		1250	3.34±0.95	8.16±0.28	13.48±0.34	45.83±1.73	56.18±1.88	16.55±0.52	29.43±0.63	1237.50±66.56
	SSH	2500	3.52±1.19	8.21±0.68	13.25±0.45	46.35±2.80	56.58±2.48	16.23±0.86	28.65±1.03	1378.25±112.57
		5000	3.77±1.32	8.10±0.47	12.78±0.63	44.46±2.99	54.88±1.40	15.78±0.29	28.78±0.90	1367.60±169.63
	FSSH	2500	2.14±1.31	7.66±0.47	12.55±1.16	43.50±4.32	56.75±2.68	16.40±0.54	28.95±1.08	879.00±599.13
		5000	2.69±1.50	8.24±0.68	13.46±1.07	46.36±3.86	56.30±1.64	16.36±0.43	29.06±0.61	1229.00±88.46
Female	con		2.59±1.04	8.06±1.02	11.44±5.66	46.14±6.37	57.16±1.22	13.58±6.37	23.74±11.10	1192.40±250.40
		1250	3.48±1.77	8.32±0.33	13.44±0.57	46.24±0.81	55.62±1.33	16.18±0.40	29.08±0.79	1170.00±38.26
	SSH	2500	3.76±1.76	8.73±0.34	14.34±0.57	48.38±1.93	55.32±0.98	16.44±0.60	29.72±0.61	1257.80±103.00
		5000	3.78±1.76	8.17±0.70	13.38±1.50	45.66±5.28	55.74±2.05	16.32±0.50	29.28±0.36	930.60±514.66
	FSSH	2500	3.13±1.20	8.64±0.23	14.04±0.42	47.62±0.66	55.14±1.48	16.26±0.78	29.50±0.61	1092.80±143.44
		5000	3.53±1.38	8.46±0.74	13.78±1.01	45.52±1.79	55.10±1.90	16.66±0.93	30.30±2.47	1063.00±315.54
		5000	3.30±1.33	8.86±0.40	14.16±0.50	48.06±1.91	55.48±0.61	16.34±0.21	29.48±0.54	925.20±326.74
		5000	2.67±1.01	7.95±0.89	10.46±5.34	43.38±4.99	54.54±0.91	13.26±6.48	24.22±11.82	769.00±525.33

Con: Control Group. SSH: *Soshiho-tang* Extract Group. FSSH: Fermented *Soshiho-tang* Extract Group. The data are presented as mean±SD.

Table 7. Biochemical Findings in Male and Female ICR Mice Orally Treated with *Soshiho-tang* and Fermented *Soshiho-tang* Extract

Gender	Group	Dose (mg/kg)	SGOT	SGPT	ALKALINE PHOSPHATASE	LACTATE DEHYDROGENASE	UREA	CREATININE
Male	con	0	74.00±24.85	31.67±7.64	71.00±24.60	1842.00±289.80	21.00±4.76	0.20±0.00
		1250	67.00±10.95	35.00±9.35	77.00±11.51	2356.00±1000.80	27.90±3.38	0.20±0.00
	SSH	2500	72.00±21.97	37.00±11.51	82.00±13.51	2703.00±1102.57	28.60±5.52	0.20±0.00
		5000	65.00±17.80	36.25±13.15	81.25±16.52	2245.00±714.01	25.38±2.50	0.20±0.00
	FSSH	1250	56.00±0.25	36.00±6.52	77.00±13.51	1855.00±977.24	21.90±2.16	0.20±0.00
		2500	63.00±13.04	32.00±4.47	68.00±14.40	2366.00±1104.19	21.20±4.37	0.16±0.09
		5000	51.00±10.84	26.00±6.52	80.00±25.74	1845.00±786.76	19.10±4.44	0.20±0.00
		5000	47.00±5.70	22.00±5.70	82.00±35.28	987.00±302.83	23.30±3.68	0.20±0.00
Female	con	0	54.00±8.94	23.00±2.74	127.00±10.37	1267.00±601.34	28.20±5.27	0.20±0.00
		1250	46.00±6.52	23.00±7.58	93.00±13.04	1164.00±459.24	22.70±2.46	0.20±0.00
	SSH	2500	48.33±15.28	28.33±2.89	90.00±13.23	1205.00±691.59	20.33±0.58	0.20±0.00
		5000	51.00±6.52	26.00±6.52	94.00±22.47	919.00±465.23	21.10±6.53	0.20±0.00
	FSSH	1250	41.00±9.62	26.00±4.18	85.00±42.28	600.00±319.39	20.70±6.25	0.20±0.00
		2500	49.00±9.62	22.00±5.70	97.00±26.36	1310.00±814.93	21.30±3.17	0.20±0.00
		5000	47.00±5.70	22.00±5.70	82.00±35.28	987.00±302.83	23.30±3.68	0.20±0.00
		5000	47.00±5.70	22.00±5.70	82.00±35.28	987.00±302.83	23.30±3.68	0.20±0.00

Con: Control Group. SSH: *Soshiho-tang* Extract Group. FSSH: Fermented *Soshiho-tang* Extract Group. The data are presented as mean±SD.

투여 후, 14일 간 사망률, 체중, 임상증상 및 부검 및 내부 장기의 이상변형 유무에 대한 육안적 소견을 관찰하였다. 급성독성 시험 결과, 모든 용량군에 있어서 사망이 나타나지 않았고, 이로 인하여 LD50은 산출 할 수 없었다. 별다른 임상증상은 관찰되지 않았고, 체중측정 결과 역시 투여기간 동안 모든 암·수 투여용량군에서 대조군에 비해 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다. 혈액 생화학적 검사와 혈구분석 검사에 대한 결과에서도 암·수의 전 투여용량군에서 대조군에 비해 유의성 있는 변화가 관찰되지 않았다. 장기중량 측정결과에서도 대조군과 모든 투여군간의 유의성 있는 차이가 나타나지 않았다. 단회투여 독성시험의 경우, 육안적 이상소견이 관찰된 장기 및 조직에 대하여 병리조직학적 검사가 포함되어야 한다는 “의약품등의 독성시험기준(식품의약품안전청고시 제 2005-60호, 2005. 10.21)”에 따라 모든 실험동물에서 이상소견이 관찰되지 않았기에 조직검사는 시행하지 않았으며, 단회경구투여 독성시험의 저독성 기준인 2000 mg/kg을 훨씬 상회하는 5000 mg/kg용량에서 실험동물에서 독성이 나타나지 않았다. 이상의 결과를 종합하여 볼 때, 소시호탕 및 발효소시호탕을 단회경구 투여한 급성독성시험에서의 최대무해 용량은 5000 mg/kg/day 이상인 것으로 판단된다.

## 결 론

소시호탕과 발효소시호탕을 각 5000, 2500 및 1250 mg/kg/day의 용량으로 단회경구 투여 하고, 사망률, 체중, 임상증상, 부검 및 내부 장기 이상변형, 혈액생화학적 검사와 혈구분석 검사를 실시하여 소시호탕과 발효소시호탕의 독성을 비교하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

시험기간 중 모든 실험동물에서 사망동물이 관찰되지 않아, LD50값은 산출되지 않았다. 시험물질 투여에 의한 체중변화 및 어떠한 독성증상도 관찰되지 않았다. 실험 종료 시, 모든 투여군의 동물의 장기에 대하여 육안적 병변을 관찰한 결과, 아무런 이상변형이 관찰되지 않았다. 혈액학적 검사 결과, 시험물질 투여군과 대조군에서 유의한 차이가 없었다.

결론적으로 발효소시호탕은 급성독성시험 권고 최대용량인

2,000 mg/kg 이상에서도 독성이 없이 안전함을 확인하였으며, 본 물질의 약리활성을 이용한 의약품 또는 기능성식품으로 개발 가능성을 확인하였다.

## 감사의 글

이 연구는 교육과학기술부 지원 한국한의학연구원 기관고유사업 K12050의 지원을 받아 수행되었음.

## 참고문헌

1. 韓藥調劑指針解說. 大韓藥師會, 1995.
2. Hirayama, C., Okumura, M., Tanikawa, K., Yano, M., Mizuta, M., Ogawa, N. A multicenter randomized controlled clinical trial of Shosaiko-to in chronic active hepatitis. Gastroenterol Jpn. 24(6):715-719, 1989.
3. Tajiri, H., Kozaiwa, K., Ozaki, Y., Miki, K., Shimuzu, K., Okada, S. Effect of sho-saiko-to(xiao-chai-hu-tang) on HBeAg clearance in children with chronic hepatitis B virus infection and with sustained liver disease. Am J Chin Med. 19(2):121-129, 1991.
4. 김덕현, 윤수홍. 소시호탕이 사염화탄소에 의해 유도된 흰쥐의 간장해에 미치는 영향. J. Korean Soc. Hygienic Sciences. 4(2):1-6, 1998.
5. 김동현. 성분대사연구. 최신고려인삼연구. 1: 71-88, 2007.
6. Bae, E.A., Han, M.J., Kim, E.J., Kim, D.H. Transformation of ginseng saponins to ginsenoside Rh2 by acids and human intestinal bacteria and biological activities of their transformants. Arch Pharm Res. 27: 61-67, 2004.
7. 박성진, 성동호, 박동식, 김승섭, 고징유, 안주희 등. 발효더덕의 화학성분. 한국식품영양학회지 38(3):396-400, 2009.
8. 함성호, 임병락, 유가화, 가선오, 박병현. 발효에 의한 오가피의 항당뇨 활성 촉진. 대한동의생리병리학회지 22(2):340-345, 2008.

9. 서성숙, 정승기. 발효 금은화의 인플루엔자 바이러스 A형에 대한 저해효과. 대한한방내과학회지 30(3):465-480, 2009.
10. Heo, Y.H. Studies on the fermentable properties of isolated *B. subtilis* from fermented soybean. Annual Belletin Seoul Health. 18: 181-192, 1998.
11. Oka, H., Yamamoto, S., Kuroki, T., Harihara, S., Marumo, T., Kim, S.R., Monna, T., Kobayashi, K., Tango, T. Prospective study of chemoprevention of hepatocellular carcinoma with Sho-saiko-to (TJ-9). *Cancer*. 76(5):743-749, 1995.
12. Amagaya, S., Umeda, M., Ogihara, Y. Inhibitory action of shosaikoto and daisaikoto (traditional Chinese medicine) on collagen-induced platelet aggregation and prostaglandin biosynthesis. *Planta Med*. 5: 345-349, 1986.
13. Sakaguchi, S., Tsutsumi, E., Yokota, K. Preventive effects of a traditional Chinese medicine (sho-saiko-to) against oxygen toxicity and membrane damage during endotoxemia. *Biol Pharm Bull*. 16: 782-786, 1996.
14. Fujiwara, K., Mochida, S., Nagoshi, S. Regulation of hepatic macrophage function by oral administration of xiao-chai-hu-tang (sho-saiko-to, TJ-9) in rats. *J Ethnopharmacol*. 46: 107-114, 1995.
15. Amagaya, S., Hayagawa, M., Ogihara, Y., Fujiwara, K. Effect of Syo-saiko-to and Dai-saiko-to on carbon tetrachlorideinduced hepatic injury in rats. *J Med Pharm Soc Wakan Yaku*. 5: 129-136, 1988.
16. Amagaya, S., Miyake, A., Ogihara, Y., Fujiwara, K. Effect of Syo-saiko-to on liver regeneration in partially hepatectomized rats. *J Med Pharm Soc Wakan Yaku*. 5: 137-145, 1988.
17. Haranaka, K., Satomi, N., Sakurai, A., et al. Antitumor activities and tumor necrosis factor producibility of traditional Chinese medicines and crude drugs. *Cancer Immunol Immunother*. 20: 1-5, 1985.