

조위승청탕의 마우스 경구 단회 투여독성 평가

정태영*

대구한의대학교 한의과대학 진단학교실

Single Oral Dose Toxicity Test of *Choweseuncheng-tang*, a Polyherbal Formula in ICR Mice

Tae Young Jung*

3rd Department of Internal Medicine, College of Korean Medicine, Daegu Haany University

The object of this study was to evaluate the single dose toxicity of *Choweseuncheng-tang* (CWS), a polyherbal formula have been traditionally used as prevention or treatment agent for various diseases as Tae-eumin prescription on Korean medicinal theory, Sasang-euihak, in male and female mice. Aqueous extracts of CWS (yield = 11.00%) was administered to female and male mice as an oral dose of 2,000, 1,000 and 500 mg/kg (body weight) according to the recommendation of Korea Food and Drug Administration (KFDA) Guidelines. Animals were monitored for the mortality and changes in body weight, clinical signs and gross observation during 14 days after dosing, upon necropsy; organ weight and histopathology of 14 principle organs were also examined. As results, we could not find any CWS treatment related mortality and clinical signs, changes in the body and organ weights, gross findings and changes in histopathology of principle organs, except for some dose-independent accidental findings. The results obtained in this study suggest that the 50% lethal dose and approximate lethal dose of CWS aqueous extracts in both female and male mice were considered as over 2,000 mg/kg, the limited highest dosage recommended by KFDA Guidelines, and can be safely used in clinics.

Key words : *Choweseuncheng-tang*, single oral dose toxicity, mice, histopathology

서 론

조위승청탕은 『東醫壽世保元』에 처음으로 수록된 처방으로, 薏苡仁, 乾栗, 萊菔子, 龍眼肉, 麥門冬, 桔梗, 石菖蒲, 酸棗仁, 麻黃, 五味子, 遠志 및 天門冬으로 구성되어 있으며, 사상의학에서 태음인의 脈緩, 胸悶, 下肢沈重, 易疲勞, 多眠, 短氣, 不思飲食, 內傷倒飽, 食滯, 虛勞, 健忘, 自汗盜汗, 小便不禁 등에 포괄적으로 응용되어 왔다¹⁻³. 현재까지 조위승청탕의 항경련, 진통, 진정 및 평활근 이완 효과가 잘 밝혀져 있으며⁴, 신경세포 보호 효과^{5,6}를 통한 치매^{7,8} 및 뇌졸중⁹에 대한 예방 효과 역시 잘 알려져 있고, 우울증^{10,11}, 비만^{12,13}, 위점막 손상¹⁴에 대한 효과 역시 세포 및 동물실험 또는 임상 증례를 통해 잘 알려져 있으나, 독성학적 측

면에 대한 보고는 가장 기본적으로 되는 설치류 단회 투여독성에 대한 보고조차 찾아 볼 수 없다. 따라서 본 연구에서는 사상의학에서 태음인의 다양한 질환 치료에 널리 사용되어 온 조위승청탕의 일반적인 독성시험 중 현재 한국식품의약품안전청 고시 제 2009-116호 의약품 등의 독성시험기준¹⁵에 명시되어 있는 마우스 경구 단회투여독성 시험을 실시하여, 장기투여 독성 시험과 생식, 발생독성 시험을 위시한 특수 독성시험에 대한 기초자료를 제공하고, 객관적인 안전성을 확보하고자 하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물 및 사양관리

암수 각 20 마리의 ICR 마우스 (6-wk old upon receipt, SLC, Japan)를 14일간의 순화과정을 거쳐 실험에 사용하였으며, 순화과정 및 실험 전 기간 동안 온도 (20-25°C)와 습도 (30-35%)가 조절된 사육실에서 마우스용 polycarbonate 사육상자에 5 마리씩

* 교신저자 : 정태영, 경북 포항시 남구 새천년대로 411 (대잠동) 대구한의대 부속 포항한방병원

· E-mail : emdkdj@naver.com, · Tel : 053-770-2184

· 접수 : 2013/11/20 · 수정 : 2013/12/29 · 채택 : 2013/12/29

수용하여 사육하였고, 명암 주기 (light : dark cycle)는 12시간 주기로 조절하였으며, 사료 (Samyang, Korea)와 음수는 자유롭게 공급하였다. 모든 실험동물은 투여일 및 최종 부검일 18시간 전 절식을 실시하였으며 (이 기간에도 음수는 자유롭게 공급하였다), picric acid로 개체를 식별하였다. 본 동물실험은 대구한의대학교 동물실험윤리위원회(IACUC)의 승인을 받아 수행하였다.

2. 조위승청탕 추출물

본 실험에 사용된 약제는 약업사 (대원약업사, 대구, Korea)에서 매입한 것을 현미경하에서 관능검사를 통하여 선정하여 사용하였으며, 본 실험에 사용된 조위승청탕의 조성은 Table 1과 같다. 선정된 약제 1 점 분량 (총량 66 g)을 취하여 정제수 1,000 ml로 가열 추출한 후 (60°C, 3시간, 3번), 흡인 여과한 여과액을 rotary vacuum evaporator (Rotavapor R144; Büchi Labortechnik AG, Switzerland)로 감압·농축하여, 점조성의 추출물을 얻은 다음 programmable freeze dryer (Freezone 1; Labconco Corp., MO, USA)를 사용하여, 동결 건조시켜 총 7.26 g (수율 11.00 %)의 연갈색의 물 추출물을 얻어 실험에 사용하였다. 준비한 조위승청탕 물 추출물은 -20°C로 냉동 보관 후 실험에 사용하였으며, 본 실험에서 사용한 용매인 증류수에 100 mg/ml의 농도까지 비교적 잘 용해되었다.

Table 1. Composition of Choweseuncheng-tang used in this study

Herbs	Scientific Names	Amounts (g)	Producing District
Coicis Semen	<i>Coix lachryma-jobi</i> var. <i>ma-yeun</i> (Roman.) Stapf	12	Uiseong, Gyeongbuk
Castaneaee Semen	<i>Castanea crenata</i> S. et Z.	12	Jinan, Cheonbuk
Raphani Semen	<i>Raphanus sativus</i> var. <i>hortensis</i> for. <i>acanthiformis</i> Makino	6	China
Longanae Arillus	<i>Dimocarpus longan</i> Lour.	4	China
Liriopes Radix	<i>Liriope platyphylla</i> Wang et Tang	4	Miryang, Gyeongnam
Platycodi Radix	<i>Platycodon grandiflorum</i> (Jacq.) A. DC.	4	Yeongcheon, Gyeongbuk
Acori Graminei Rhizoma	<i>Acorus gramineus</i> Sol. ex Aiton	4	China
Zizyphi Spinosae Semen	<i>Zizyphus jujuba</i> Mill	4	China
Ephedrae Herba	<i>Ephedra sinica</i> Stapf.	4	China
Schizandrae Fructus	<i>Schizandra chinensis</i> (Turcz.) Baill	4	Mungyeong, Gyeongbuk
Polygalae Radix	<i>Polygala tenuifolia</i> Willd.	4	China
Asparagi Radix	<i>Asparagus cochinchinensis</i> Merr.	4	China
Total	12 Types	66	

All individual herbs were purchased from Daewon Pharmacy (Daegu, Korea)

3. 조위승청탕 추출물의 투여

실험동물은 군당 5 마리씩, 암수 매체 대조군, 암수 2,000, 1,000 및 500 mg/kg 투여군의 8군으로 구분하여, 실험을 실시하였다. 조위승청탕은 사상의학에서 태음인의 대표적인 처방으로, 현재까지 독성에 대한 보고를 찾아볼 수 없어, 한국식품의약품안

전청 고시 제 2009-116호¹⁵⁾에 의거하여, 설치류 최고 한계투여용량인 2,000 mg/kg을 최고 용량으로 설정하였으며, 공비 2로 1,000 및 500 mg/kg을 중간 및 저용량 투여군으로 설정하였다. 또한 암수 각각에 대한 매체 대조군을 추가 하였다. 모든 투여군에서는 조위승청탕 추출물을 멸균 증류수에 용해시켜 20 ml/kg의 용량으로 존데 (zonde)가 부착된 1 ml 주사기를 이용하여, 강제 경구투여하였다. 식이와 음수에 따른 약물의 흡수 변화를 최소화하기 위해, 투여 후 대략 3시간 동안 사료와 음수 공급을 제한하였다.

4. 임상증상 및 체중의 관찰

모든 실험동물의 임상증상을 투여 전후에 각각 functional observational battery test^{16,17)}를 기초하여 동물의 행동, 자극에 대한 반응성, 각성도 및 경계성, 자세 및 보행 이상 등에 관한 일 반증상을 관찰, 기록하였으며, 투여일 이후에도 하루에 최소한 2 번씩 모든 실험동물의 임상증상을 관찰, 기록하였다. 또한 모든 실험동물의 체중을 투여 전 1일, 투여직전, 투여 후 1, 2, 7, 13 및 14일 (최종 희생일)에 각각 측정하였다.

5. 부검

투여 14일 후 모든 실험동물은 이산화탄소 마취하에 부검을 실시하고, 주요 장기를 위주로 이상 육안소견을 각각 관찰, 기록 하였다.

6. 장기중량 측정

모든 실험동물은 육안부검 소견을 관찰 기록한 후 하기의 장기에 대한 절대 중량을 각각 측정하였으며, 체중의 변화에 수반된 이차적 변화를 최소화하기 위해 체중에 대한 각각의 장기 절대중량의 비율인 상대 중량을 산출하였다.

폐 (Lung), 심장 (Heart), 가슴샘 (Thymus), 좌측 신장 (Kidney-left), 좌측 부신 (Adrenal gland - left), 비장 (Spleen), 좌측 고환 (Testis-left), 간 (Liver), 췌장 비장엽 (Pancreas-splenic lobes), 좌측 부고환 (Epididymis-left), 좌측 악하임파절 (Submandibular lymph node-left), 좌측 난소 (Ovary-left), 뇌 (Brain) 및 자궁 (Uterus).

7. 조직병리

상기의 조직을 10% 중성포르말린에 18시간 이상 고정시킨 다음, 탈수를 거쳐 파라핀 포매 후 4 µm의 절편을 제작하였다. 이후 Hematoxylin & eosin (H&E) 염색을 실시하고, 광학현미경 하에서 이상 유무를 관찰, 기록하였다.

8. 통계처리

모든 수치는 평균 ± 표준편차로 표시하였으며, 다중비교검증을 이용하여 통계처리를 실시하였고, 분산동질성을 Levene test를 실시하여 검증하였다¹⁸⁾. 등분산일 경우, one way ANOVA test를 실시한 다음 Scheffe test로 사후 검증을 실시하여 군간의 유의성을 측정하였다. 비등분산일 경우에는 비모수 검증인

Kruskal-Wallis H test를 실시하여 유의성이 인정된 경우에는, Mann-Whitney U (MW) test를 실시하여 군간의 유의성을 검증하였다¹⁹⁾. 반수치사량 및 95% 신뢰한계 (confidence limits)를 Probit 방법으로 측정하였으며, 임상 증상, 육안부검 및 조직병리학적 소견은 각각 그 정도에 따라 0 (normal), 1+ (slight), 2+ (moderate) 및 3+ (severe)로 구분하였다²⁰⁻²³⁾. 통계처리 및 Probit 방법은 SPSS for Windows (Release 14.0K, SPSS Inc., USA)를 이용하여 평가하였으며, p-value가 0.05 이하인 경우 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

1. 사망률

조위승청탕 추출물 투여와 관련 있는 사망률은 실험 전 기간동안 관찰되지 않아, 모든 실험동물 (5/5; 100%)을 최종부검을 실시하였다(Table 2).

Table 2. Mortality, clinical signs, gross and histopathological findings of animals exposed with CWS in the single dose toxicity study

Groups	Male vehicle control	CWS treated male mice (mg/kg)			Female vehicle control	CWS treated female mice (mg/kg)		
		2,000	1,000	500		2,000	1,000	500
Mortality	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Gross findings								
Lung focal congestion	1/5	0/5	1/5	1/5	1/5	1/5	0/5	0/5
Thymus atrophy	1/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Spleen atrophy	2/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5
Lymph node hypertrophy ^{a)}	1/5	1/5	0/5	1/5	2/5	2/5	2/5	1/5
Uterus edema					3/5	2/5	3/5	2/5
Histopathological findings								
Lung focal congestion	1/5	0/5	1/5	1/5	1/5	1/5	0/5	0/5
Spleen wDE ^{b)}	2/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	0/5	1/5
Spleen rHP ^{c)}	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	0/5	1/5	2/5
Liver IF-FN ^{d)}	1/5	0/5	1/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5
Lymph node HPa ^{e)}	1/5	1/5	0/5	1/5	2/5	2/5	1/5	1/5

Values were observed animals/total observed animals, CWS = Choweseuncheng-tang aqueous extracts (yield = 11.00%), a) Submandibular lymph node, b) White pulp lymphoid cell decreases, c) Red pulp lymphoid cell hyperplasia, d) Focal inflammatory cell infiltration and focal necrosis, e) Diffused hyperplasia of lymphoid cells

2. 임상증상

조위승청탕 추출물 투여와 관련된 임상증상은 14일간의 실험 전 기간동안 인정되지 않았다.

3. 체중의 변화

각각의 동일 성별의 매체 대조군에 비해, 조위승청탕 추출물 투여와 관련 있는 체중의 변화는 인정되지 않았다(Fig. 1).

4. 장기 중량의 변화

본 실험 결과, 조위승청탕 1,000 mg/kg 수컷 투여군에 국한되어, 동일한 성별의 매체 대조군에 비해 유의성 있는 (p<0.05)

가슴샘 중량의 증가가 인정된 이외에, 조위승청탕 추출물 투여와 관련된 의미 있는 장기중량의 변화는 인정되지 않았다(Table 3).

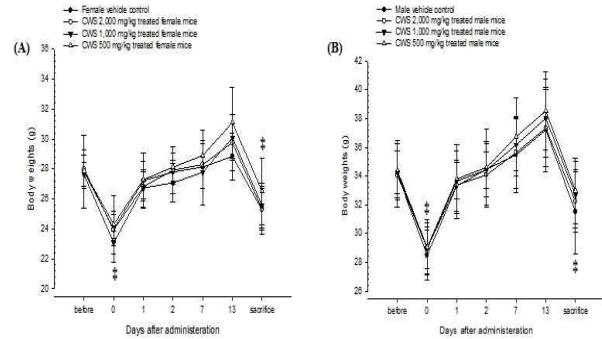


Fig. 1. Changes on the body weights during 14 days of observation in female (A) and male (B) mice. No meaningful changes on the body weights were detected in all CWS extracts treated male and female groups as compared with equal genders of vehicle control, throughout whole 14 days experimental periods, respectively. Values are expressed as mean \pm SD of five mice. CWS = Choweseuncheng-tang aqueous extracts (yield = 11.00%); \ddagger , all rats were overnight fasted; before means 1 day before administration. 0 means the day of administration

Table 3. Relative organ weights of animals exposed with CWS in the single dose toxicity study

Groups	Male vehicle control	CWS treated male mice (mg/kg)			Female vehicle control	CWS treated female mice (mg/kg)		
		2,000	1,000	500		2,000	1,000	500
Organ weights (% of body weight)								
Lung	0.60 \pm 0.05	0.58 \pm 0.02	0.58 \pm 0.03	0.59 \pm 0.04	0.68 \pm 0.07	0.67 \pm 0.07	0.68 \pm 0.04	0.66 \pm 0.05
Heart	0.54 \pm 0.06	0.48 \pm 0.02	0.51 \pm 0.05	0.54 \pm 0.02	0.56 \pm 0.01	0.55 \pm 0.06	0.58 \pm 0.07	0.55 \pm 0.02
Thymus	0.13 \pm 0.04	0.15 \pm 0.02	0.20 \pm 0.03*	0.15 \pm 0.05	0.24 \pm 0.03	0.25 \pm 0.04	0.23 \pm 0.03	0.22 \pm 0.04
Kidney (left)	0.86 \pm 0.07	0.81 \pm 0.09	0.80 \pm 0.07	0.76 \pm 0.07	0.66 \pm 0.06	0.68 \pm 0.05	0.67 \pm 0.08	0.64 \pm 0.04
Adrenal gland (left)	0.01 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01
Spleen	0.28 \pm 0.03	0.27 \pm 0.02	0.32 \pm 0.04	0.30 \pm 0.04	0.41 \pm 0.05	0.43 \pm 0.05	0.43 \pm 0.07	0.48 \pm 0.09
Testis/Ovary (left)	0.36 \pm 0.03	0.35 \pm 0.04	0.35 \pm 0.05	0.37 \pm 0.05	0.08 \pm 0.02	0.09 \pm 0.01	0.07 \pm 0.02	0.09 \pm 0.01
Liver	4.34 \pm 0.14	4.15 \pm 0.21	4.33 \pm 0.16	4.42 \pm 0.12	4.46 \pm 0.17	4.46 \pm 0.18	4.49 \pm 0.31	4.67 \pm 0.28
Pancreas	0.61 \pm 0.06	0.60 \pm 0.05	0.60 \pm 0.07	0.56 \pm 0.05	0.64 \pm 0.10	0.67 \pm 0.10	0.63 \pm 0.01	0.66 \pm 0.04
Brain	1.56 \pm 0.15	1.52 \pm 0.08	1.51 \pm 0.12	1.47 \pm 0.07	1.87 \pm 0.15	1.88 \pm 0.17	1.89 \pm 0.14	1.83 \pm 0.17
Epididymis (left)/Uterus	0.14 \pm 0.02	0.13 \pm 0.01	0.14 \pm 0.02	0.13 \pm 0.01	0.63 \pm 0.16	0.56 \pm 0.19	0.76 \pm 0.28	0.69 \pm 0.29
Lymph node (left) ^{a)}	0.01 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01	0.02 \pm 0.02	0.02 \pm 0.01	0.02 \pm 0.01

Values are expressed as mean \pm S.D. of five mice, CWS = Choweseuncheng-tang aqueous extracts (yield = 11.00%), a) Submandibular lymph node, * p<0.05 as compared with equal genders of vehicle control by Scheffe test

5. 부검소견

다양한 정도 (1~3+)의 폐 충출혈 (congestion), 가슴샘 및 비장 위축 (atrophy), 악하임파절 종대 (hypertrophy) 또는 자궁부종 소견이 암수 매체 대조군을 포함한 모든 실험군에 걸쳐 산발적으로 관찰된 이외에 조위승청탕 투여와 관련된 의미 있는 육안 부검소견은 인정되지 않았다(Table 2).

6. 조직병리학적 관찰

14개 주요 장기에 대한 조직병리학적 검사를 실시한 결과, 경미한 (1+) 국소 폐 충출혈 (congestional spot; Fig. 2), 비장 백색 수질 임파구 감소 또는 적색 수질 임파구 증생 (Fig. 3), 간의 국소 괴사 - 염증세포 침윤 (focal necrosis - inflammatory cell infiltration; Fig. 4), 악하임파절 미만성 임파구 증생 (diffused hyperplasia of lymphoid cells; Fig. 5) 소견이 암수 매체 대조군을 포함한 모든 실험군에 걸쳐 산발적으로 관찰된 이외에 조위 승청탕 투여와 관련된 의미 있는 조직병리학적 변화는 인정되지 않았다(Table 2).

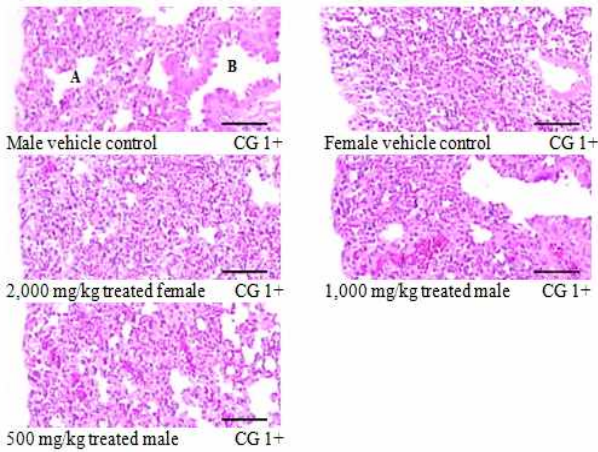


Fig. 2. Representative histopathological changes detected on the lung. Note that slight (1+) lung focal congestional spots - thickening of alveolar lung inflammatory cell infiltration with/without focal hemorrhages were randomly detected throughout most of all experimental groups including both genders of vehicle controls as sporadic findings not CWS treatment related toxicological signs. CWS = *Choweseuncheng-tang* aqueous extracts (yield = 11.00%); A = alveolar sac-respiratory bronchiole; B = bronchus; All Hematoxylin & Eosin stain; Scale bars = 80 μ m.

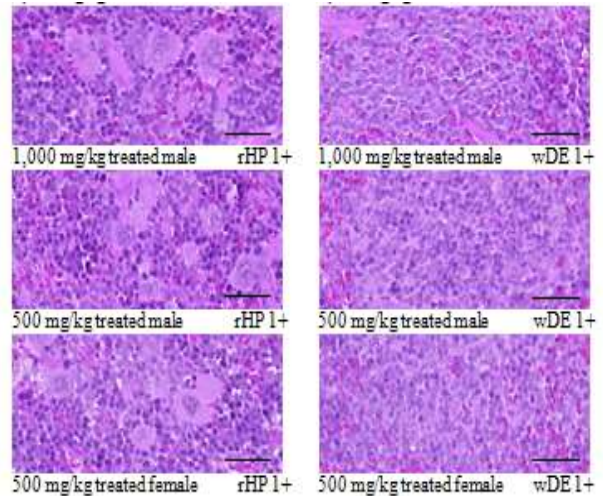
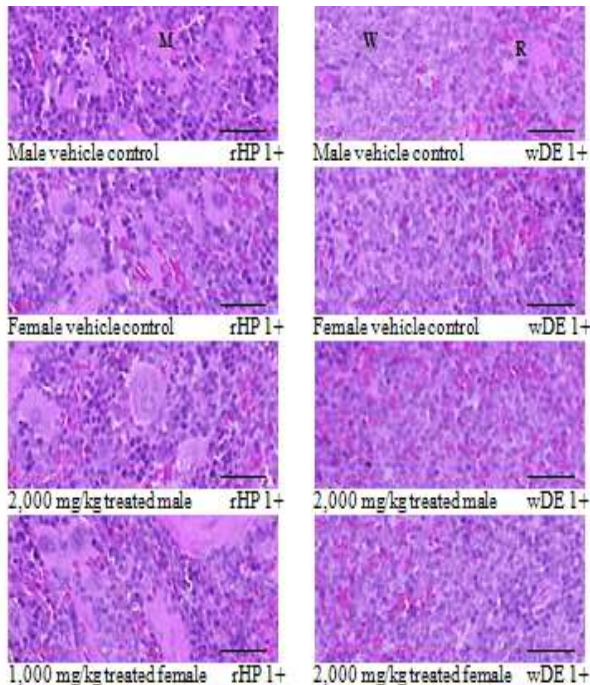


Fig. 3. Representative histopathological changes detected on the spleen. Note that slight (1+) hyperplasia of lymphoid cells and megakaryocyte in the red pulp (rHP) or decreases of white pulp lymphoid cells (wDE) were sporadically observed throughout most of all experimental groups including both female and male vehicle control mice as accidental findings not PS treatment related toxicological signs, respectively. CWS = *Choweseuncheng-tang* aqueous extracts (yield = 11.00%); M = megakaryocyte; W = white pulp; R = red pulp; All Hematoxylin & Eosin stain; Scale bars = 80 μ m.

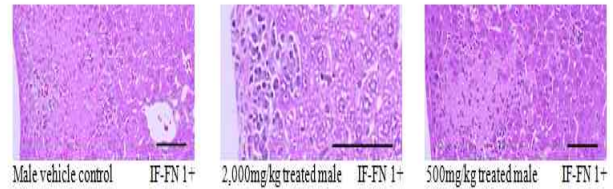
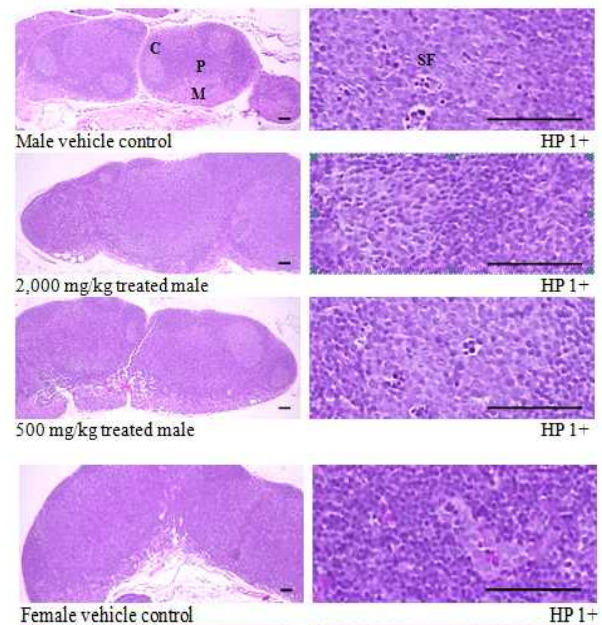


Fig. 4. Representative histopathological changes detected on the liver. Note that marked increase trends of the frequency of slight (1+) focal inflammatory cell infiltration and necrosis (IF-FN) were detected in one (1/5; 20%) male vehicle control, CWS 2,000 mg/kg treated female and 1,000 mg/kg treated male groups, as accidental sporadic findings, respectively. CWS = *Choweseuncheng-tang* aqueous extracts (yield = 11.00%); All Hematoxylin & Eosin stain; Scale bars = 80 μ m.



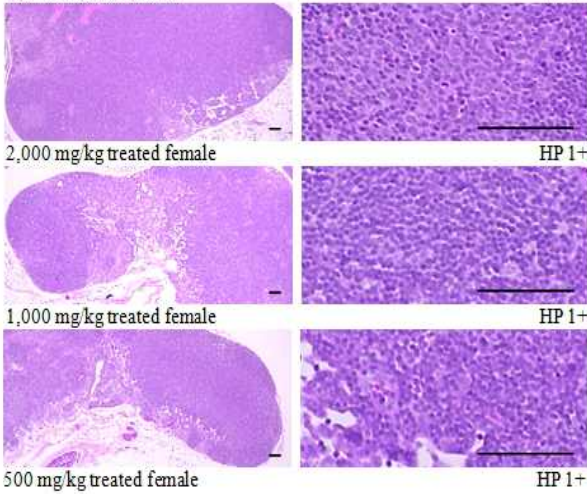


Fig. 5. Representative histopathological changes detected on the submandibular lymph node. Note that marked increase trends of the frequency of slight (1+) hyperplasia of lymphoid cells (HP) at histopathological observations on the submandibular lymph node were sporadically observed throughout most of all experimental groups including both female and male vehicle control mice as accidental findings not PS treatment related toxicological signs, respectively. CWS = *Choweseuncheng-tang* aqueous extracts (yield = 11.00%); C, cortex; P, paracortex; M, medullary sinus; SF, secondary lymphatic follicle; All Hematoxylin & Eosin stain; Scale bars = 80 μ m

고 찰

본 연구에서는 사상의학에서 태음인의 다양한 질환에 포괄적으로 응용되어온 대표적인 처방인 조위승청탕¹⁻³⁾의 일반적인 독성시험 중 현재 한국식품의약품 안전청 고시 의약품 등의 독성시험기준¹⁵⁾에 명시되어 있는 마우스 경구 단회투여독성 시험을 실시하여, 장기투여 독성 시험과 생식·발생독성 시험을 위시한 특수 독성시험에 대한 기초자료를 제공하고, 안전성을 확보하고자 하였다. 한국식품의약품 안전청 고시¹⁵⁾에 따라 조위승청탕 추출물 2,000, 1,000 및 500 mg/kg을 단회 경구 투여한 다음 14일간 체중 및 임상증상을 관찰하였으며, 14일 후 최종 부검을 통하여 14개의 주요 장기에 대한 장기 중량, 육안 부검 및 조직병리학적 관찰을 실시한 결과, 단회투여 독성 시험에서 설치류 최대 한계투여 용량인 2,000 mg/kg까지 조위승청탕 추출물 투여와 관련된 사망례가 인정되지 않았으며, 용량 의존성이 인정되지 않은 일부 우발적인 변화를 제외하고, 조위승청탕 추출물 투여와 관련된, 체중, 임상증상, 장기중량, 육안 및 조직병리학적 변화 역시 인정되지 않았다.

한국식품의약품 안전청 고시 제 2009-116호¹⁵⁾에 따르면, 설치류에서 투여한계 농도를 2,000 mg/kg 또는 최대 용해농도로 규정하고 있으며, 투여 용량은 용액의 경우 20 ml/kg, 현탁액인 경우 10 ml/kg을 넘지 못하게 규정하고 있다. 본 실험에서 사용한 조위승청탕 추출물은 멸균 증류수에 100 mg/ml까지 비교적 잘 용해되어, 멸균 증류수에 100 mg/ml의 농도까지 용해시켜 20 ml/kg의 용량 즉, 2,000 mg/kg을 최고 농도로 투여하였다.

본 실험에서 모든 실험동물의 체중은 동일한 주령의 마우스들의 정상 범주^{24,25)}에 포함되어 관찰되었으며, 조위승청탕 추출

물 투여와 관련된 임상 증상은 인정되지 않았으며, 가슴샘을 제외한 주요 장기의 중량 역시 동일한 주령 및 성별의 마우스 정상 범주^{24,25)}에 포함되어 관찰되었다. 한편 수컷 1,000 mg/kg 투여군에 국한되어 인정된, 가슴샘 중량의 유의성 있는 ($p < 0.05$) 증가는 육안부검 및 조직병리학적 검사에서 별 다른 이상 소견이 인정되지 않았으며, 투여 용량 의존성 역시 인정되지 않아, 조위승청탕 투여와 관련된 직접적인 변화로 간주하기는 어려울 것으로 판단된다.

육안 부검 시 인정된 다양한 정도의 폐 충출혈, 가슴샘 및 비장 위축, 악하임파절 종대 또는 자궁부종 소견과 조직병리학적 검사에서 관찰된 경미한 국소 폐 충출혈, 비장 백색 수질 임파구 감소 또는 적색 수질 임파구 증생, 간의 국소 피사 - 염색세포 침윤, 악하임파절 미만성 임파구 증생 소견들은 암수 매체 대조군을 포함한 모든 실험군에 걸쳐 산발적으로 관찰되었으며, 용량 의존성이 전혀 인정되지 않아, 조위승청탕 추출물 투여와 관련 없는 우발적 병소로 판단된다. 한편 이들 병소들은 정상 마우스에서 드물게 인정되는 소견으로 알려져 있고^{20,23)}, 자궁은 estrus cycle에 따라 쉽게 변화할 수 있어^{26,27)}, 자궁 부종 소견은 estrus cycle에 따른 이차적 변화로 판단된다.

US Environmental Protection Agency OPPTS 870.100²⁸⁾에 따르면 일반적으로 반수 치사량이 5,000 ~ 15,000 mg/kg인 물질을 무독성 물질로, 500 ~ 5,000 mg/kg을 비교적 저독성 (Class III) 물질로 규정하고 있으나, 한국식품의약품 안전청 고시 제 2009-116호¹⁵⁾에서는 설치류에서 투여한계 농도를 2,000 mg/kg으로 제한하고 있다. 따라서 본 실험의 마우스 단회 경구투여 독성 실험에서 조위승청탕 추출물의 반수치사량 및 개략적 치사량은 각각 2,000 mg/kg 이상으로 관찰되어, 비교적 안전한 약물로 판단된다.

결 론

본 연구에서는 한국식품의약품 안전청 고시¹⁵⁾에 따라 사상의학에서 태음인의 다양한 질환에 포괄적으로 응용되어온 대표적인 처방인 조위승청탕의 마우스 경구 단회 투여독성 시험을 실시한 결과, 설치류 최대 한계투여 용량인 2,000 mg/kg까지 조위승청탕 추출물 투여와 관련된 사망례가 인정되지 않았으며, 용량 의존성이 인정되지 않은 일부 우발적인 변화를 제외하고, 조위승청탕 추출물 투여와 관련된, 체중, 임상증상, 장기중량, 육안 및 조직병리학적 변화 역시 인정되지 않았다. 따라서 조위승청탕 추출물의 마우스에 있어서 반수치사량 및 개략적 치사량은 각각 2,000 mg/kg 이상으로 관찰되어, 비교적 안전한 약물로 판단된다.

참고문헌

1. 홍순용, 이을호. 사상의학원론. 서울, 행림출판사, pp 344, 350-357, 1977.
2. 이제마. 동의수세보원. 서울, 행림출판사, p 116, 122, 1979.
3. 박인상. 동의사상요결. 서울, 소나무, p 156, 1991.

4. 유지걸, 김남재, 김종우, 이경섭, 홍남두. 生藥 複合製劑의 藥效 研究 第26報 - 調胃升清湯의 抗痙攣, 鎮痛, 鎮靜, 摘出腸管, 血管, 血壓 및 呼吸에 對한 影響. 생약학회지 17(1):12-18, 1986.
5. 우주영, 김종우, 황의완, 김현택, 박순권. 調胃升清湯이 흰쥐의 방사형 미로 학습과 기억에 미치는 影響. 동의신경정신과학회지 8(1):69-79, 1997.
6. 김형순, 김경요, 고기덕, 김일환, 송승연. 調胃升清湯 煎湯液이 XO/HX에 의해 損傷된 培養 海馬神經細胞에 미치는 效果. 사상체질의학회지 14(1):67-78, 2002.
7. 김보균, 김종우, 김현택, 정경천, 황의완. 알츠하이머형 치매 환자에 대한 調胃升清湯의 效果 -청각 ERP 및 K-DRS의 성적 변화를 통하여-. 동의신경정신과학회지 14(2):43-59, 2003.
8. 조성훈, 김종우, 김현택, 정경천, 황의완. 調胃升清湯이 초기 Dementia of Alzheimer type 환자의 인지기능 변화에 미치는 效果. 동의신경정신과학회지 14(1):17-26, 2003.
9. 함통일, 이수경, 고병희, 최경주. 浮腫이 발생한 太陰人 中風患者의 調胃升清湯 合 煎을제조당 치험 1례. 대한한방성인병학회지 10(1):39-45, 2005.
10. 김경옥, 김종우, 김현택, 지상은, 김운령, 황의완. 憂鬱症모델 흰쥐에 대한 調胃升清湯과 St. John's Wort의 抗憂鬱效果에 관한 비교 연구. 동의신경정신과학회지 15(1):43-64, 2004.
11. 류재면, 김종우, 지상은, 김은주, 박은혜, 황의완. 憂鬱症모델 흰쥐에 대한 調胃升清湯과 fluoxetine의 抗憂鬱效果 비교. 동의신경정신과학회지 15(1):27-41, 2004.
12. 이재은, 김병우, 임태진, 김동희, 권기록. 調胃升清湯의 알코올 및 熱水 추출물이 지방세포 대사에 미치는 영향. 대한약침학회지 11(1):127-141, 2008.
13. 이미정, 양가은, 이지숙, 노현인, 윤다래, 안수민, 류재환. 調胃升清湯의 고지방식이 유도 비만 쥐에서 비만 및 고지혈증에 대한 효과 연구. 대한한의학회지 32(4):37-47, 2011.
14. 박성식, 한진수. 調胃升清湯의 胃粘膜 損傷 防禦效果에 관한 研究. 사상체질의학회지 14(1):100-111, 2002.
15. 한국식품의약품안전청. 의약품 등의 독성시험기준. 한국식품의약품안전청 고시 제 2009-116호. 2009.
16. Irwin, S. Comprehensive observational assessment: Ia. A systemic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiological state of the mouse. Psychopharmacology. 13(3):222-257, 1968.
17. Dourish, C.T. Effects of drugs on spontaneous motor activity. In Experimental Psychopharmacology (Greenshaw AJ and Dourish CT, Ed.), Humana Press, Clifton, pp 325-334, 1987.
18. Levene, A. Pathological factors influencing excision of tumours in the head and neck. Part I. Clin Otolary 6(3):145-151, 1981.
19. Ludbrook, J. Update: microcomputer statistics packages. A personal view. Clin Exp Pharmacol Physiol. 24(3-4):294-296, 1997.
20. Lee, H.S., Yang, K.J., Shin, H.D., Park, B.R., Son, C.W., Jang, H.J., Park, D.C., Jung, Y.M., Ku, S.K. Single oral dose toxicity studies of Polycan, a β -glucan originated from Aureobasidium in mice. Toxicol Res. 21(4):361-365, 2005.
21. Lee, J.H., Yang, K.J., Shin, H.D., Park, B.R., Son, C.W., Jang, H.J., Park, D.C., Lee, H.S., Ku, S.K. Single Subcutaneous Dose Toxicity of Polycan(R), a β -Glucan Originated from Aureobasidium in Mice. Lab Anim Res. 21(4):299-305, 2005.
22. Roh, S.S., Ku, S.K. Mouse single oral dose toxicity study of DHU001, a polyherbal formula. Toxicol Res. 26(1):53-59, 2010.
23. Lee, W.H., Gam, C.O., Ku, S.K., Choi, S.H. Single oral dose toxicity test of platycodin D, a saponin from platycodin radix in mice. Toxicol Res. 27(4):217-224, 2011.
24. Plata, E.J., Murphy, W.H. Growth and hematologic properties of the BALB/wm strain of inbred mice. Lab Anim Sci. 22(5):712-720, 1972.
25. Yamaguchi, C., Fujita, S., Obara, T., Ueda, T. Effects of room temperature on reproduction, body weight and organ weights, food and water intakes, and hematology in mice. Exp Anim. 32(1):1-11, 1983.
26. Banks, W.J. Female reproductive system in Applied veterinary histology. (Banks, W.J., Ed.), Williams & Wilkins, Baltimore, pp 506-526, 1986.
27. Pineda, M.H. Female reproductive system in Veterinary endocrinology and reproduction (McDonald, LE, Pineda MH, Eds), Lea & Febiger, Philadelphia, pp 303-354, 1989.
28. US Environmental Protection Agency. Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.100, Acute Toxicity Testing Background. US EPA August, Washington, USA, 1998.