

## SUBACUTE TOXICITY OF HANTABAX (HFRS-VACCINE) IN MICE

Chang-Kiu Moon, Kwang-Sik Park, Gui-Seo Hwang, Myung-Soo Mock, Seong-Gon Kim,  
Myung-Kiu Jung, Hyun-Soon Won, Ji-Young Kim, Yong-Soon Lee,\* Ja-Young Jeong,\*  
Gyeong-Haeng Hur\* and Kyung-Sun Kang\*

College of Pharmacy and College of Veterinary Medicine\* (Suwon 440-744),  
Seoul National University, Seoul 151-742, Korea  
(Received November 29, 1989)  
(Accepted December 12, 1989)

**ABSTRACT:** Subacute toxicity of Hantabax, epidemic hemorrhagic fever vaccine, was investigated in ICR mice with subcutaneous injection. Any significant toxic symptom was not observed in the treated mice during the experimental period. Macroscopic examination on the organs of tested animals showed no abnormal findings. On autopsy, no significant changes were found in all organs examined.

**Key words:** Hantabax, Hantan virus, Subacute toxicity.

### 서 론

신증후 출혈열(유행성 출혈열)은 Hantan virus 에 의해서 유발되는 질병으로 아직껏 그 예방 백신이 개발되어 있지 않다가, 근래 임상적으로 사용 가능성이 예견되는 예방백신이 개발되었으며 이를 한타박스(Hantabax)라 명명하고 있다(이, 1981, 1982, 1984). 본보에서는 이 백신에 대한 안전성 평가의 일환으로 마우스에서의 아급성 독성 실험을 실시하여 얻은 결과를 발표하고자 한다.

### 재료 및 방법

본 실험은 의약품 등의 독성 시험기준(국립보건안전연구원, 1988)에 준하여 실시하였으며, Standard Operating Procedure in Toxicology(Paget 등, 1979)를 참조하였다. 시험에 사용한 한타박스는 ELISA titer 1024 배 되는 것 0.5 ml 를 성인 임상용량으로 사용키로 되어 있기 때문에 이를 기준으로 하였으며 성인 체중은 60 Kg 을 표준으로 하였다. 각 투여용량은 titer 를 조절하여 녹십자(주)가 직접 제조하여 공급하였다. 6주령의 ICR 마우스(서울대학교 실험동물 사용장에서 입수)를 약 10일간 예비사육 후 시험에 사용하였다. 동물은 실온 22-24°C, 습도 46-65%의 사육실에서 갈집을 간 plastic cage(W25×D42×H18 cm)에 각 5마리씩 넣고 고형사료(삼양사료) 및 수도물을 자유롭게 섭취시켰다. 시험에 사용한 동물은 예비사육기간 중의 체중증가가 정상이고 군별시의 체중이 평균치에 가까운 자웅을 선택하여 군별하였다. 투여 개시시의 랫트 체중분포는 웅성 24.9-25.9g, 자성 21.3-23.6g 이었다. 군 구성은 대조군, 저용량군, 중등용량군,

고용량군의 4군으로 하였는데 대조군은 saline 을 투여하고, 실험물질의 투여용량은 추정 성인 임상용량의 300배까지로 하였으며(성인체중을 60 Kg 으로 산정함), 각 군은 자웅 10마리씩 군별 하고, 투여액의 용량은 0.5 ml 내외가 되도록 하여 1일 1회, 1주 6일간씩, 5주간을 피하로 투여하였다.

실험기간을 통해서 일반증상의 관찰(매일), 체중의 측정(주 2회 오전 중 측정) 및 섭이 섭수량의 측정(주 2회)을 실시하였다. 섭이 및 섭수량은 cage 마다 측정하였으며 랫트 1마리의 1일 소비량으로 표시하였다. 뇨검사는 도살 1주일 전에 각각 동물의 metabolic cage 에 넣어 24시간 채뇨한 후 채취한 뇨에 대해서 외관과 뇨량을 관찰한 후 뇨 검사용 시험지(Ames 사의 N-multistix)을 사용해서 pH 측정 및 단백(protein), 질소(nitrite), urobilinogen, bilirubin, 비중(specific gravity), 포도당(glucose) 및 잠혈(blood)검출을 실시하였다. 일반 혈액학 검사는 채혈 후 적혈구수(RBC), 백혈구수(WBC), 헤마토크리트치(Hct), 헤모글로빈(Hb), 평균 적혈구용적(MCV), 평균 적혈구혈색소량(MCH), 평균 적혈구혈색소농도(MCHC), 혈소판수(PLT), 다핵중성구(SegN), 임파구(lymphocyte), 단구(monocyte), 호산구(eosinophil), 호염기성구(basophil) 등은 Coulter counter S-plus Iv(Coulter)를 이용하여 측정하였고 prothrombin time(PT)은 spectra 600 coagulazer 를 이용하여 측정하였다. 혈청 생화학검사는 채취한 혈액을 실온에 30분간 방치하여 응고 후 원심분리(3,000 RPM×15 min)해서 얻은 혈청에 대해서 alanine transaminase(ALT), aspartate transaminase(AST), alkaline phosphatase, 총 cholesterol, 혈 당(bloodglucose), 총 단백(total protein), bilirubin, 뇨 질소(BUN), creatinine, Na, K 및 Cl 등을 자동 분석기를 사용하여 측정하였다. 부검은 채혈 직후에 실시하였으며, 경부에서부터 치부에 이르기까지 "I"형 절개법을 시행하였다. 해부시 주요 장기들의 상관관계 및 위치변동 유무를 관찰한 다음, 흉강 및 복강 내의 장기들을 모두 적출하여 주요 장기들을 주변 조직과 잘 박리한 다음 각각의 무게를 측정하고 10% 중성 포르마린 용액에 즉시 고정시켰다. 또한 두개골을 절개하여 뇌를 적출하였다. 대퇴골은 전장이 유지되도록 탈골시켰다. 총분히 고정된 조직들은 대표적인 부위를 취하여 통상적인 방법을 거쳐 hematoxylin-eosin 염색을 시행하였고, 이들 모두를 광학현미경을 이용하여 병리조직학적 검색을 실시하였다. 검색된 주요 장기들은 뇌, 심장, 간, 폐, 신장, 부신, 비장, 고환, 난소, 갑상선 그리고 대퇴골수 등이다.

본 실험에서 얻은 측정치의 통계학적 분석은, one way ANOVA 를 실시하였고 F-ratio 간의 유의성을  $p < 0.05$  및  $p < 0.01$  에서 검정하였다. 그리고 각 군의 유의성있는 차이가 검출된 검사항목은 다시 Tukey's HSD-test 를 실시하여 어느 군간에 유의성있는 차이가 도출되는지  $p < 0.05$  수준에서 검정하였다.

## 결 과

### 일반증상

대조군, 저용량투여군, 중등용량투여군 및 고용량투여군의 어느 군에서도 일반증상에 대한 이상이 관찰되지 않았다.

### 체중변동

웅성의 각 주별 체중변화의 경우, 첫째주에 중등용량 및 고용량 투여군에서 체중 증가가 대조

**Table 1.** Body weight changes of male ICR mice subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control*	Low dose*	Middle dose*	High dose*
WEEK 0	25.10 ± 2.64	25.00 ± 2.16	24.90 ± 2.28	25.50 ± 3.63
WEEK 1	29.60 ± 1.65	31.40 ± 1.71	32.00 ± 1.76‡	31.90 ± 2.33‡
WEEK 2	33.30 ± 1.70	35.10 ± 2.02	35.90 ± 2.33	35.60 ± 2.80
WEEK 3	36.50 ± 1.84	36.10 ± 2.33	37.50 ± 2.51	36.40 ± 3.10
WEEK 4	36.00 ± 2.00	37.10 ± 1.73	37.80 ± 2.10	37.00 ± 3.83
WEEK 5	36.50 ± 2.07	37.40 ± 1.51	38.20 ± 2.30	36.60 ± 4.40
gain	11.40 ± 1.84	12.40 ± 1.90	13.30 ± 2.16	11.10 ± 3.31

\*Each group consisted of 10 mice. Body weight changes are expressed in g unit.

Mean ± S.D.

Not significantly different between groups:  $p > 0.05$  (one way ANOVA)

‡: Significantly differently from control:  $p < 0.05$  (one way ANOVA) and  $p < 0.05$  (Tukey's HSD-test)

**Table 2.** Body weight changes of female ICR mice subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control*	Low dose*	Middle dose*	High dose*
WEEK 0	23.60 ± 3.63	23.50 ± 1.65	21.30 ± 3.30	23.10 ± 3.45
WEEK 1	25.30 ± 3.20	26.20 ± 1.62	26.50 ± 2.76	27.30 ± 2.21
WEEK 2	27.30 ± 5.40	27.80 ± 1.62	28.60 ± 2.50	28.90 ± 2.23
WEEK 3	28.10 ± 4.20	30.10 ± 2.18	29.70 ± 2.21	30.20 ± 2.39
WEEK 4	28.30 ± 4.19	29.70 ± 1.83	30.30 ± 3.13	29.70 ± 2.16
WEEK 5	29.10 ± 3.73	29.80 ± 1.62	31.00 ± 2.62	30.20 ± 1.93
gain	5.50 ± 2.27	6.30 ± 1.49	9.70 ± 4.95	7.10 ± 2.96

\*Each group consisted of 10 mice. Body weight changes are expressed in g unit.

Mean ± S.D.

Not significantly different between groups:  $p > 0.05$  (one way ANOVA)

**Table 3.** Food consumptions of male ICR mice subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control*	Low dose*	Middle dose*	High dose*
WEEK 1	5.10 ± 0.00	5.00 ± 0.14	5.25 ± 0.21	5.25 ± 0.35
WEEK 2	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	4.90 ± 0.00
WEEK 3	4.70 ± 0.28	4.60 ± 0.14	5.00 ± 0.14	4.55 ± 0.07
WEEK 4	4.90 ± 0.00	4.85 ± 0.21	4.95 ± 0.07	5.00 ± 0.00
WEEK 5	4.95 ± 0.07	4.90 ± 0.00	4.90 ± 0.00	4.95 ± 0.07
Average	4.93 ± 0.15	4.87 ± 0.16	5.02 ± 0.14	4.93 ± 0.25

\*Each group consisted of 10 mice.

Mean ± S.D.(g)

Not significantly different between groups:  $p > 0.05$  (one way ANOVA)

군에 비해 증가하였으나, 저용량투여군에서 별다른 이상이 나타나지 않았고, 제 2, 3, 4, 5주째는 대조군과 유의적인 차이를 나타내지 않은 것으로 보아 약물독성에 의한 것이라고 판단되기는 어렵다. 자성의 경우도 각 군간의 각 주별 체중변화에 유의성 있는 차이가 인정되지 않았다 (Table 1 및 2).

## 섭이량

**Table 4.** Food consumptions of female ICR mice subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control*	Low dose*	Middle dose*	High dose*
WEEK 1	4.20±0.71	4.15±0.21	3.70±0.57	4.40±0.71
WEEK 2	3.45±0.64	3.85±0.07	3.65±0.35	3.90±0.00
WEEK 3	3.60±0.28	3.70±0.28	3.35±0.49	3.70±0.00
WEEK 4	4.10±0.28	4.10±0.28	3.90±0.00	4.20±0.00
WEEK 5	4.05±0.07	4.00±0.14	3.95±0.07	4.05±0.07
Average	3.88±0.33	3.96±0.19	3.71±0.24	4.05±0.27

\* Each group consisted of 10 mice.

Mean ± S.D. (g)

Not significantly different between groups:  $p > 0.05$  (one way ANOVA)

**Table 5.** Water consumptions of male ICR mice subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control*	Low dose*	Middle dose*	High dose*
WEEK 1	8.30±0.00	8.50±1.70	9.35±0.92	8.30±0.42
WEEK 2	8.45±0.21	7.85±0.64	7.85±0.64	7.85±0.21
WEEK 3	7.15±1.20	6.55±1.63	6.55±1.63	6.95±0.07
WEEK 4	8.15±0.21	8.30±0.42	7.70±0.00	7.10±0.00
WEEK 5	7.35±0.49	7.85±0.21	8.00±0.00	7.15±0.21
Average	7.88±0.59	7.81±0.76	7.89±1.00	7.35±0.75

\* Each group consisted of 10 mice.

Mean ± S.D. (ml)

Not significantly different between groups:  $p > 0.05$  (one way ANOVA)

**Table 6.** Water consumptions of female ICR mice subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control*	Low dose*	Middle dose*	High dose*
WEEK 1	6.15±0.78	6.75±0.21	7.50±0.14	7.40±0.85
WEEK 2	6.60±0.00	6.35±0.35	6.90±0.00	7.45±1.20
WEEK 3	5.85±0.64	5.40±0.00	5.70±0.00	6.20±1.27
WEEK 4	6.30±0.85	6.90±0.00	6.30±0.42	6.90±0.00
WEEK 5	6.25±0.35	6.25±0.07	6.55±0.07	6.80±0.14
Average	6.23±0.27	6.33±0.59	6.59±0.67	6.95±0.51

\* Each group consisted of 10 mice.

Mean ± S.D. (ml)

Not significantly different between groups:  $p > 0.05$  (one way ANOVA)

용성의 경우 각 군간의 섭이량에 차이가 인정되지 않았으며 또 각군의 하루 평균 섭이량도 대조군에 비해 각 투여군에서 유의한 차이가 없었다. 자성의 경우도 저용량 및 중등용량군에서 제 4주째 다른 군에 비해 경도의 섭이량의 감소가 있었던 것으로 관찰되었으나 ( $p < 0.05$ ) 약물독성에 의한 결과로 인정되지는 않는다. 또한 각 군의 하루평균 섭이량도 대조군에 비해 각 투여군이 유의한 차이가 없었다. 섭이량은 각 군 10마리를 5마리씩 2개의 cage로 나누어 사육하였던 바 이들 각 cage에 대한 섭이량을 마리수로 나눠 평균값으로 계산한 것이다 (Table 3 및 4).

## 섭수량

**Table 7.** Urinalysis of male ICR mice subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

Parameters	Detection level	Control*	Hantabax treated group*		
		Saline	Low	Middle	High
Volume (ml)		1.8 ± 0.3	1.4 ± 0.5	2.0 ± 0.5	1.5 ± 0.4
Urobilinogen (Ehrich U/d)	0.1	9	10	10	10
Nitrite	1.0	1	0	0	0
	-	5	10	8	8
	+	5	0	2	2
Blood	-	10	10	10	10
	+	0	0	0	0
Bilirubin	-	7	9	10	2
	+	2	0	0	5
	++	0	1	0	3
	+++	1	0	0	0
Glucose	-	9	10	10	10
	+	1	0	0	0
Protein	-	4	6	6	1
	+	4	3	4	9
	++	0	1	0	0
	+++	2	0	0	0
pH	6.0	1	2	0	0
	6.5	1	7	4	5
	7.0	1	0	4	5
	7.5	3	0	0	0
	8.0	0	0	0	0
	8.5	4	1	2	0
Specific Gravity (× 100)	100	4	1	2	0
	101	2	0	1	2
	102	4	9	7	8

\*Each group consisted of 10 mice.

자성 및 음성인 경우 모두, 각 군간의 주별 섭취량에 차이가 인정되지 않았다. 각군의 하루 평균 섭취량도 대조군에 비해 각 투여군에서 유의적 차이가 없었다. 섭취량 산출방법은 섭취량과 동일하다 (Table 5 및 6).

#### 노검사

음성 및 자성 각 군 모두 뇨량, urobilinogen, nitrite, 잠혈, bilirubin, 당, 뇨단백, pH 및 비중 등의 검사에서도 차이가 없었다 (Table 7 및 8).

#### 혈액학적 검사

음성의 경우 hematocrit 치가 대조군에 비해 중등용량 및 고용량에서 통계적으로 감소하였으나 정상범위였다. 그 외 각 군간의 적혈구수 (RBC), 백혈구수 (WBC), 혈색소 (Hb), 평균적혈구 용적 (MCV), 평균적혈구 혈색소량 (MCH), 평균적혈구 혈색소 농도 (MCHC), 혈소판수 (PLT) 및 혈액응고시간에 유의한 차이가 없었으며, 백혈구 감별검사에 있어서도 다핵 중성구

**Table 8.** Urinalysis of female ICR mice subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

Parameters	Detection level	Control*	Hantabax treated group*		
		Saline	Low	Middle	High
Volume (ml)		0.9±0.5	1.0±0.5	1.0±0.2	1.1±0.4
Urobilinogen	0.1	10	10	10	10
(Ehrich U/dl)	1.0	0	0	0	0
Nitrite	-	7	5	6	7
	+	3	5	4	3
Blood	-	8	10	10	8
	+	2	0	0	2
Bilirubin	-	2	5	3	3
	+	3	3	6	3
	++	4	2	1	4
	+++	1	0	0	0
Glucose	-	10	10	10	10
	+	0	0	0	0
Protein	-	0	3	0	0
	+	2	6	6	5
	++	7	0	5	5
	+++	1	1	0	0
pH	6.0	0	0	0	0
	6.5	0	1	0	0
	7.0	1	1	0	0
	7.5	0	1	2	1
	8.0	1	2	2	4
	8.5	8	6	6	5
Specific	100	7	7	7	7
Gravity	101	3	1	3	2
(×100)	102	0	2	0	1

\*Each group consisted of 10 mice.

**Table 9.** Hematological observations of male ICR mice subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control*	Low dose*	Middle dose*	High dose*
WBC (×10)	8.85±2.00	8.12±2.15	6.84±1.30	7.62±2.12
RBC (×10)	10.13±0.50	9.71±0.61	9.58±0.50	9.58±0.44
Hb (g/dl)	15.62±1.20	15.09±1.04	15.01±0.60	15.14±0.68
Hct (%)	49.84±3.56	46.83±2.78	45.89±2.69‡	46.18±2.43‡
MCV (fl)	49.60±1.90	48.80±1.03	48.54±1.88	49.10±1.10
MCH (pg)	15.93±0.51	15.70±0.39	16.25±0.33	16.19±0.25
MCHC (g/dl)	31.44±0.98	31.99±0.86	32.72±2.02	31.96±0.77
PLT (×10)	1151.0±78.6	1144.8±122.8	1164.5±168.1	1152.5±174.7

\*Each group consisted of 10 mice.

Mean ± S.D.

Not significantly different between groups:  $p > 0.05$  (one way ANOVA)

‡: Significantly different from control:  $p < 0.05$  (one way ANOVA) and  $p < 0.05$  (Tukey's HSD-test)

**Table 10.** Hematological observations of female ICR mice subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control*	Low dose*	Middle dose*	High dose*
WBC ( $\times 10$ )	10.33 $\pm$ 3.28	9.54 $\pm$ 2.54	9.98 $\pm$ 2.42	9.60 $\pm$ 2.48
RBC ( $\times 10$ )	10.10 $\pm$ 0.38	9.81 $\pm$ 0.79	9.95 $\pm$ 0.43	10.17 $\pm$ 0.41
Hb (g/dl)	15.44 $\pm$ 2.36	15.37 $\pm$ 0.82	15.67 $\pm$ 0.43	15.96 $\pm$ 0.62
Hct (%)	50.74 $\pm$ 1.23	49.24 $\pm$ 3.53	51.25 $\pm$ 3.77	51.15 $\pm$ 2.05
MCV (fl)	49.97 $\pm$ 0.86	49.56 $\pm$ 0.88	50.51 $\pm$ 0.84	50.20 $\pm$ 1.23
MCH (pg)	15.35 $\pm$ 2.43	15.91 $\pm$ 0.96	16.49 $\pm$ 0.50	15.79 $\pm$ 0.37
MCHC (g/dl)	30.56 $\pm$ 4.84	32.27 $\pm$ 1.78	32.42 $\pm$ 1.58	31.48 $\pm$ 0.73
PLT ( $\times 10$ )	1090.2 $\pm$ 135.2	1093.5 $\pm$ 90.6	1103.7 $\pm$ 264.6	1083.6 $\pm$ 82.9

\* Each group consisted of 10 mice.

Mean  $\pm$  S.D.

Not significantly different between groups:  $p > 0.05$  (one way ANOVA)

**Table 11.** Hematological differential counts of male ICR mice subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control*	Low dose*	Middle dose*	High dose*
Seg N	15.53 $\pm$ 7.55	19.20 $\pm$ 7.71	22.90 $\pm$ 10.10	18.60 $\pm$ 5.80
Lymphocyte	72.20 $\pm$ 13.25	69.80 $\pm$ 10.65	66.90 $\pm$ 9.86	63.00 $\pm$ 14.73
Monocyte	6.60 $\pm$ 3.03	4.40 $\pm$ 2.63	6.50 $\pm$ 3.47	8.40 $\pm$ 8.26
Eosinophil	0.10 $\pm$ 0.32	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.10 $\pm$ 0.32
Basophil	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Stab N	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00

\* Each group consisted of 10 mice.

Mean  $\pm$  S.D.

Not significantly different between groups:  $p > 0.05$  (one way ANOVA)

**Table 12.** Hematological differential counts of female ICR mice subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control*	Low dose*	Middle dose*	High dose*
Seg N	19.30 $\pm$ 6.58	24.90 $\pm$ 6.52	22.60 $\pm$ 3.75	24.50 $\pm$ 15.83
Lymphocyte	71.60 $\pm$ 5.34	66.50 $\pm$ 6.31	70.30 $\pm$ 4.45	66.70 $\pm$ 5.29
Monocyte	7.20 $\pm$ 2.94	7.00 $\pm$ 2.40	6.30 $\pm$ 2.58	9.70 $\pm$ 7.06
Eosinophil	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Basophil	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00
Stab N	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00

\* Each group consisted of 10 mice.

(SegN), 림프구 (lymphocyte), 단구 (monocyte), 호산구 (eosinophil) 및 호염기성구 (basophil) 등의 검사치에 차이가 없었다. 자성의 경우에는 혈액학적 검사 전 지표에서 각 군간에 통계적으로 유의적인 차이를 나타내지 않았다 (Table 9-12).

### 골수상

본 실험에 사용된 모든 랫트의 대퇴골 (femur)을 적출하여 현미경적 검색을 시행하였는데 이들

**Table 13.** Clinical chemistry of male ICR mice subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control*	Low dose*	Middle dose*	High dose*
Glucose (mg/dl)	155.70 ± 15.48	145.80 ± 19.67	150.90 ± 11.48	165.20 ± 25.92
BUN (mg/dl)	23.61 ± 3.28	21.25 ± 2.83	21.58 ± 2.39	22.88 ± 3.08
Cholesterol (mg/dl)	103.24 ± 20.34	105.20 ± 11.70	102.40 ± 23.02	102.00 ± 16.18
Protein (g/dl)	6.05 ± 0.65	6.07 ± 0.46	5.72 ± 0.53	5.71 ± 0.54
Albumin (g/dl)	3.46 ± 0.16	3.41 ± 0.27	3.27 ± 0.22	3.20 ± 0.27
Bilirubin (mg/dl)	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00
ALP (IU/l)	99.00 ± 18.09	89.40 ± 25.96	50.20 ± 10.00‡	85.20 ± 36.03
ALT (IU/l)	62.30 ± 21.12	75.60 ± 41.98	41.80 ± 8.72	48.70 ± 9.25
AST (IU/l)	132.40 ± 34.32	133.00 ± 16.30	116.10 ± 25.51	104.70 ± 14.86
Creatinine (mg/dl)	0.34 ± 0.24	0.29 ± 0.22	0.30 ± 0.21	0.32 ± 0.19
Na (mEq/l)	148.60 ± 9.18	149.70 ± 3.97	151.80 ± 3.58	153.00 ± 2.79
K (mEq/l)	122.50 ± 19.52	120.90 ± 31.44	122.70 ± 10.48	121.10 ± 28.84
Cl (mEq/l)	116.60 ± 2.84	117.30 ± 1.64	114.40 ± 1.65	117.00 ± 1.70

\*Each group consisted of 10 mice.

Not significantly different between groups:  $p > 0.05$  (one way ANOVA)

‡: Significantly different from control:  $p < 0.01$  (one way ANOVA) and  $p < 0.05$  (Tukey's HSD-test)

**Table 14.** Clinical chemistry of female ICR mice subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control*	Low dose*	Middle dose*	High dose*
Glucose (mg/dl)	145.70 ± 27.46	158.90 ± 35.40	179.20 ± 88.41	153.40 ± 30.92
BUN (mg/dl)	21.60 ± 5.69	23.50 ± 4.81	20.73 ± 3.32	20.64 ± 3.40
Cholesterol (mg/dl)	102.50 ± 17.47	100.60 ± 6.57	116.60 ± 51.96	101.10 ± 12.83
Protein (g/dl)	5.88 ± 0.25	5.77 ± 0.31	5.61 ± 0.36	5.69 ± 0.41
Albumin (g/dl)	3.26 ± 0.28	3.35 ± 0.22	3.42 ± 0.33	3.35 ± 0.18
Bilirubin (mg/dl)	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00
ALP (IU/l)	61.50 ± 8.57	65.90 ± 20.18	64.70 ± 18.46	63.50 ± 7.31
ALT (IU/l)	56.10 ± 8.25	50.80 ± 9.76	54.10 ± 7.81	55.60 ± 6.82
AST (IU/l)	105.20 ± 29.43	121.90 ± 50.49	134.50 ± 44.81	110.20 ± 21.83
Creatinine (mg/dl)	0.42 ± 0.19	0.41 ± 0.14	0.37 ± 0.18	0.32 ± 0.18
Na (mEq/l)	149.20 ± 4.37	151.30 ± 3.02	150.90 ± 1.73	151.20 ± 1.40
K (mEq/l)	107.90 ± 35.69	100.50 ± 7.11	125.30 ± 31.49	104.10 ± 10.22
Cl (mEq/l)	115.80 ± 0.79	116.90 ± 2.47	116.40 ± 0.97	116.40 ± 1.65

\*Each group consisted of 10 mice.

Not significantly different between groups:  $p > 0.05$  (one way ANOVA)

모두에서 골수조직은 혈액세포의 충실도가 80-90% 정도로 유지됨을 보여 대조군과 각 용량에 따른 실험군간의 차이를 찾을 수 없었고 골수계와 적혈구계의 세포분포도 정상범위 이내로 판독되었다.

#### 혈액의 생화학적 검사

용성의 경우 모두 대조군에 비해 중등용량투여군에서 ALP의 감소가 있었을 뿐 혈당, 뇨소질소, 단백, cholesterol, albumin, bilirubin, AST, ALT, creatinine, Na, Cl 및 K 등 검사한 모든 지표



**Table 15.** Organ weights of male ICR mice subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control*	Low dose*	Middle dose*	High dose*
Right kidney	0.34 ± 0.05	0.34 ± 0.08	0.37 ± 0.06	0.34 ± 0.05
Left kidney	0.35 ± 0.06	0.35 ± 0.07	0.36 ± 0.05	0.34 ± 0.05
Liver	2.31 ± 0.23	2.03 ± 0.26	2.22 ± 0.21	2.34 ± 0.28
Spleen	0.21 ± 0.07	0.15 ± 0.03	0.18 ± 0.04	0.18 ± 0.03
Heart	0.21 ± 0.02	0.27 ± 0.33	0.19 ± 0.03	0.21 ± 0.06
Lung	0.23 ± 0.05	0.22 ± 0.07	0.25 ± 0.05	0.23 ± 0.04
Brain	0.38 ± 0.06	0.46 ± 0.07	0.50 ± 0.04	0.51 ± 0.05
Left testis	0.12 ± 0.02	0.11 ± 0.02	0.13 ± 0.02	0.12 ± 0.02
Right testis	0.13 ± 0.03	0.13 ± 0.04	0.23 ± 0.32	0.11 ± 0.01
Adrenal	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00

\*Each group consisted of 10 mice.

Mean ± S.D. (g)

Not significantly different between group:  $p > 0.05$  (one way ANOVA)

**Table 16.** Organ weights of male ICR mice subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control*	Low dose*	Middle dose*	High dose*
Right kidney	0.15 ± 0.02	0.21 ± 0.03	0.21 ± 0.04	0.21 ± 0.04
Left kidney	0.16 ± 0.02	0.22 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.21 ± 0.04
Liver	1.26 ± 0.15	1.54 ± 0.22	1.52 ± 0.23	1.56 ± 0.20
Spleen	0.13 ± 0.04	0.16 ± 0.04	0.18 ± 0.02	0.20 ± 0.05
Heart	0.14 ± 0.02	0.17 ± 0.03	0.14 ± 0.02	0.15 ± 0.03
Lung	0.19 ± 0.02	0.22 ± 0.03	0.25 ± 0.03	0.25 ± 0.07
Brain	0.44 ± 0.06	0.51 ± 0.04	0.42 ± 0.14	0.44 ± 0.06
Left ovary	0.06 ± 0.14	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01
Right ovary	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.05 ± 0.07
Adrenal	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00

\*Each group consisted of 10 mice.

Mean ± S.D. (g)

Not significantly different between group:  $p > 0.05$  (one way ANOVA)

**Table 17.** Relative organ weights of male ICR mice subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control*	Low dose*	Middle dose*	High dose*
Right kidney	0.0092 ± 0.0015	0.0090 ± 0.0021	0.0097 ± 0.0015	0.0092 ± 0.0015
Left kidney	0.0095 ± 0.0016	0.0093 ± 0.0019	0.0095 ± 0.0011	0.0093 ± 0.0014
Liver	0.0635 ± 0.0071	0.0541 ± 0.0066	0.0581 ± 0.0036	0.0646 ± 0.0092
Spleen	0.0057 ± 0.0020	0.0041 ± 0.0009	0.0046 ± 0.0007	0.0048 ± 0.0010
Heart	0.0058 ± 0.0008	0.0074 ± 0.0094	0.0051 ± 0.0009	0.0058 ± 0.0011
Lung	0.0063 ± 0.0013	0.0060 ± 0.0020	0.0065 ± 0.0011	0.0063 ± 0.0016
Brain	0.0105 ± 0.0014	0.0123 ± 0.0019	0.0132 ± 0.0015	0.0142 ± 0.0018
Left testis	0.0033 ± 0.0006	0.0030 ± 0.0005	0.0033 ± 0.0004	0.0032 ± 0.0004
Right testis	0.0035 ± 0.0008	0.0035 ± 0.0010	0.0060 ± 0.0083	0.0030 ± 0.0004
Adrenal	0.0003 ± 0.0001	0.0003 ± 0.0001	0.0003 ± 0.0001	0.0003 ± 0.0001
Thyroid	0.0081 ± 0.0019	0.0071 ± 0.0023	0.0071 ± 0.0007	0.0076 ± 0.0012

\*Each group consisted of 10 mice.

Mean ± S.D.

Not significantly different between group:  $p > 0.05$  (one way ANOVA)

**Table 18.** Relative organ weights of male ICR mice subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control*	Low dose*	Middle dose*	High dose*
Right kidney	0.0053 ± 0.0008	0.0071 ± 0.0011	0.0067 ± 0.0009	0.0070 ± 0.0014
Left kidney	0.0054 ± 0.0010	0.0073 ± 0.0010	0.0070 ± 0.0008	0.0070 ± 0.0013
Liver	0.0440 ± 0.0076	0.0517 ± 0.0064	0.0491 ± 0.0062	0.0516 ± 0.0070
Spleen	0.0044 ± 0.0014	0.0055 ± 0.0013	0.0057 ± 0.0007	0.0065 ± 0.0016
Heart	0.0047 ± 0.0008	0.0058 ± 0.0010	0.0046 ± 0.0006	0.0050 ± 0.0010
Lung	0.0065 ± 0.0011	0.0074 ± 0.0007	0.0082 ± 0.0009	0.0082 ± 0.0023
Brain	0.0154 ± 0.0025	0.0169 ± 0.0010	0.0134 ± 0.0046	0.0146 ± 0.0020
Left ovary	0.0008 ± 0.0003	0.0007 ± 0.0003	0.0007 ± 0.0003	0.0008 ± 0.0004
Right ovary	0.0007 ± 0.0002	0.0007 ± 0.0002	0.0007 ± 0.0002	0.0008 ± 0.0005
Adrenal	0.0003 ± 0.0001	0.0003 ± 0.0001	0.0003 ± 0.0001	0.0003 ± 0.0001
Thyroid	0.0054 ± 0.0015	0.0059 ± 0.0014	0.0069 ± 0.0044	0.0065 ± 0.0019

\* Each group consisted of 10 mice.

Mean ± S.D.

Not significantly different between group:  $p > 0.05$  (one way ANOVA)

에 대해 대조군과 투여군간의 유의적인 차이가 인정되지 않았다. 자성의 경우도 투여군과 대조군간의 유의적인 차이를 나타내지 않았다 (Table 13 및 14).

#### 해부소견

실험군 중 육안적으로 대조군 및 투여군의 모든 적출장기에서 육안소견상 특기할만한 병적 소견이 관찰되지 않았다.

#### 장기중량 및 상대중량

웅성 및 자성 각 군에서 측정된 모든 장기들의 중량은 대조군 및 각 투여군 사이에 유의적인 차이가 인정되지 않았다 (Table 15-18).

#### 총괄적 병리학적 소견

자웅 모두에서 대조군에 대비하여, 저농도 투여군, 중간농도 투여군 및 고농도 투여군 모두가 특기할 만한 조직 병리적 변화를 관찰할 수 없었다. 가금 간장, 폐장, 그리고 신장의 일부에서 임파구 및 조직구의 침윤소 혹은 지방변성을 나타내는 개체가 발견되었으나 이는 대조군에서도 관찰되는 소견으로서 장내 미생물과 같은 병원체의 감염에 의한 것이거나 사료성분에 의한 것으로 판단된다.

## 고 찰

Hantaan virus에 의한 유행성 출혈열을 예방하기 위한 vaccine 제제(한타박스)를 마우스에 성인 추정 임상용량의 100배, 200배, 300배를 5주간 피하로 주사하여 아급성 독성실험을 실시하였다. 전 실험군이 정상적인 체중증가 곡선을 나타내었으며, 섭이량 및 섭수량에 있어서 자웅 공히 대조군에 비해 투여군에서 유의성있는 변화를 나타내지 않았다. 뇨검사 및 혈액학적 검사에

서 음성 및 자성의 경우 모든 검사항목에 임상적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다. 다만 음성의 경우 중등용량 및 고용량에서 hematocrit 치가 통계적으로 감소하기 하나 임상적으로 유의할만한 차이는 아니었다. 혈액의 생화학적 검사에서는 음성의 경우 중등용량에서 대조군에 비해 ALP의 감소가 있었으나 그 이외의 모든 지표에 대해 대조군과 투여군간에 유의적인 차이를 나타내지 않았다. 따라서 음성의 ALP 감소가 약물에 의한 독성 때문으로 판단되기는 어려울 것으로 사료된다. 자성의 경우는 대조군과 투여군 사이에서 검사한 모든 지표에 대해 대조군과 유의적인 차이를 보이지 않았다. 골수상에 있어서도 별다른 이상소견이 발견되지 않았다. 그리고 주요 장기의 절대적 및 상대적 무게는 유의할만한 변화가 없었다. 병리조직학적 검색결과 시험군 모두에서 특기할만한 병변이 관찰되지 않았는데, 가끔 발견되는 일부 폐, 간 및 신장의 임파구와 조직구의 침윤소와, 일부 개체에서의 지방 변성은 대조군에서도 관찰되는 소견으로서 장내 미생물과 같은 병원체의 감염이나 사료성분에 의한 것으로 판단된다. 이상과 같은 여러 결과들을 종합해 보면, 한타박스의 본 실험에서 채용한 용량은 마우스에 아급성적으로 투여했을 때 독성은 거의 없다고 판단된다.

### 참고문헌

- 이호왕(1981) : 서울바이러스에 의한 출혈성 신증후군의 임상상연구. 감염, 18(1), 11-18.
- 이호왕(1982) : 유행성 출혈성에 관한 임상적 연구. 감염증학잡지, 56(6), 446-475.
- 이호왕(1984) : 혈청학적 방법으로 진단된 한국형 출혈열의 임상상연구. 감염증학잡지, 58(3), 163-178.
- 국립보건원 예규 제 10호(1988) : 의약품의 독성시험 기준.
- E.G. Paget and R. Thomson(1979) : Standard Operating Procedure in Toxicology, (MTP Press Ltd, Lancaster, England).