

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

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 Sprague-Dawley rats with subcutaneous injection. Any significant toxic clinical symptom was not observed in the treated rats during the experimental period. Macroscopic examination on the organs of tested animals showed no abnormal findings. On autopsy, no significant changes were found in 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 랫트에서의 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. 3주령의 Sprague-Dawley 랫트(서울대학교 실험동물 사육장에서 입수)를 약 20일간 예비사육 후 시험에 사용하였다. 동물은 실온 22-24°C, 습도 46-65%의 사육실에서 깔집을 깔 plastic cage(W25×D42×H18 cm)에 각 5마리씩 넣고 고품사료(삼양사료) 및 수도물을 자유롭게 섭취시켰다. 시험에 사용한 동물은 예비사육기간 중의 체중 증가가 정상이고 군별시의 체중이 평균치에 가까운 자웅을 선택하여 군별하였다. 투여 개시시의 랫트 체중분포는 웅성 110-120g, 자성 90-110g 이었다. 군 구성은 대조군, 저용량군, 추정 중등용량군, 고용량군의 4군으로 하였는데 대조군은 saline 을 투여하고, 실험물질의 투여용량은 성

인 임상용량의 300배까지로 하였으며(성인체중을 60 Kg으로 산정함), 각 군은 자용 10마리씩 군별하고, 투여액의 용량은 0.5ml/ 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. 노검사는 도살 1주일 전에 각각 동물의 metabolic cage에 넣어 24시간 체노한 후 채취한 뇨에 대해서 외관과 뇨량을 관찰한 후 뇨 검사용 시험지(Ames사의 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), 평균적혈구용적(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, 혈당(bloodglucose), 총 단백질(total protein), bilirubin, 뇨소 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. 충분히 고정된 조직들은 대표적인 부위를 취하여 통상적인 방법을 거쳐 hematoxylin-eosin 염색을 시행하였고, 이들 모두를 광학현미경을 이용하여 병리조직학적 검사를 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 ANOVA를 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-test를 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 경우 각 주별 체중변화는 중등용량 투여군에서 체중증가량이 4, 5주째 약간 감소하는 경향을 보이나, 통계학적인 유의성은 없었다. 자성의 경우도 각 군간의 각 주별 체중변화에 유

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

	Control	Low dose	Middle dose	High dose
WEEK 0	112.70 ± 31.35	118.50 ± 7.00	116.80 ± 9.14	120.90 ± 18.21
WEEK 1	171.30 ± 17.04	180.80 ± 10.33	173.70 ± 17.91	179.50 ± 13.64
WEEK 2	228.50 ± 24.29	236.30 ± 11.79	223.30 ± 22.81	226.10 ± 15.01
WEEK 3	296.50 ± 34.56	294.00 ± 13.70	273.50 ± 26.25	281.00 ± 20.11
WEEK 4	331.50 ± 35.66	321.60 ± 8.36	281.90 ± 34.82	302.00 ± 25.26
WEEK 5	340.40 ± 34.32	332.20 ± 7.96	293.20 ± 35.57	312.80 ± 22.79
gain	227.70 ± 49.43	213.70 ± 10.81	176.40 ± 39.80	191.90 ± 28.92

Each group consisted of 10 rats. Body weight changes are expressed in g unit.  
Mean ± S.D.

Not significantly different between group;  $p > 0.05$  (one Way ANOVA)

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

	Control	Low dose	Middle dose	High dose
WEEK 0	102.70 ± 6.21	102.10 ± 11.22	92.10 ± 7.00	95.50 ± 13.71
WEEK 1	146.40 ± 7.38	149.10 ± 11.83	141.80 ± 8.38	144.00 ± 12.73
WEEK 2	171.60 ± 9.90	175.60 ± 12.40	162.10 ± 9.47	168.10 ± 10.00
WEEK 3	208.50 ± 13.34	207.00 ± 13.37	196.00 ± 9.66	199.00 ± 11.01
WEEK 4	224.50 ± 13.24	220.30 ± 11.12	213.90 ± 11.33	212.70 ± 11.63
WEEK 5	232.70 ± 13.56	228.80 ± 9.84	224.20 ± 11.65	220.50 ± 12.28
gain	130.20 ± 10.71	126.70 ± 6.17	132.10 ± 8.79	125.00 ± 8.26

Each group consisted of 10 rats. Body weight changes are expressed in g unit.  
Mean ± S.D.

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

**Table 3.** Food consumptions of male SD rats subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control	Low dose	Middle dose	High dose
WEEK 1	19.00 ± 1.41	20.00 ± 0.00	18.50 ± 0.71	18.50 ± 0.71
WEEK 2	20.50 ± 2.12	21.00 ± 1.41	19.00 ± 1.41	18.50 ± 0.71
WEEK 3	22.50 ± 0.71	22.50 ± 0.71	21.00 ± 1.41	21.00 ± 0.00
WEEK 4	22.50 ± 0.71	22.50 ± 0.71	22.00 ± 0.00	22.00 ± 0.00
WEEK 5	22.50 ± 0.71	22.50 ± 0.71	22.50 ± 0.71	22.00 ± 0.00
Average	21.40 ± 1.60	21.70 ± 1.15	20.60 ± 1.78	20.40 ± 1.78

Each group consisted of 10 rats.

Mean ± S.D. (g)

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

의한 차이가 나타나지 않았다 (Table 1 및 2).

### 섭이량

웅성의 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

**Table 4.** Food consumptions of female SD rats subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control	Low dose	Middle dose	High dose
WEEK 1	15.50±0.71	15.50±0.71	15.50±0.71	15.50±0.71
WEEK 2	15.00±0.00	14.50±0.71	14.00±0.00	14.50±0.71
WEEK 3	16.50±0.71	15.50±0.71	15.00±0.00	15.50±0.71
WEEK 4	17.00±0.00	15.50±0.71‡	15.00±0.00‡	16.00±0.00
WEEK 5	17.00±0.00	16.50±0.71	15.50±0.71	16.00±0.00
Average	16.20±0.01	15.50±0.71	15.00±0.61	16.00±0.61

Each group consisted of 10 rats.

Mean ± S.D. (g)

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

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

**Table 5.** Water consumptions of male SD rats subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control	Low dose	Middle dose	High dose
WEEK 1	28.50±2.12	28.50±0.71	28.00±1.41	29.00±1.41
WEEK 2	38.50±3.54	40.00±0.00	38.00±1.41	37.00±0.00
WEEK 3	41.00±1.41	43.00±0.00	40.00±0.00	43.50±0.71
WEEK 4	48.50±0.71	48.00±0.00	48.00±0.00	49.00±0.00
WEEK 5	48.00±0.00	47.50±0.71	48.50±0.71	48.50±0.71
Average	40.90±8.18	41.60±7.53	40.50±8.41	41.40±8.45

Each group consisted of 10 rats

Mean ± S.D. (ml)

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

**Table 6.** Water consumptions of female SD rats subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control	Low dose	Middle dose	High dose
WEEK 1	26.50±2.12	26.00±1.41	25.00±0.00	25.50±0.71
WEEK 2	33.00±0.00	33.00±0.00	28.50±2.12	29.50±2.12
WEEK 3	35.50±0.71	32.50±2.12	30.00±1.41	32.00±1.41
WEEK 4	44.00±0.00	42.50±0.71	42.50±0.71	42.50±0.71
WEEK 5	43.50±0.71	42.00±0.00	42.50±0.71	43.00±0.00
Average	36.50±7.39	35.20±7.01	33.70±8.24	34.50±7.88

Each group consisted of 10 rats.

Mean ± S.D.(ml)

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

의한 결과로 보여지지는 않는다. 또한 각 군의 하루 평균 섭취량도 대조군에 비해 각 투여군이 유의한 차이가 없었다. 섭취량은 각 군 10마리를 5마리씩 2개의 cage로 나누어 사육하였던 바 이들 각 cage에 대한 섭취량을 마리수로 나눠 평균값으로 계산한 것이다(Table 3 및 4).

### 섭수량

자성 및 음성인 경우 모두, 각 군간의 주별 섭수량에 차이가 인정되지 않았다. 각군의 하루 평

**Table 7.** Urinalysis of male SD rats subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

Parameters	Detection level	Control*	Hantabax treated group*		
		Saline	Low	Middle	High
Volume (ml)		4.5 ± 2.1	6.1 ± 3.5	6.9 ± 3.3	3.2 ± 2.9
Urobilinogen	0.1	10	10	10	10
(ehrlich U/dl)	1.0	0	0	0	0
Nitrite	-	6	9	2	2
	+	4	1	8	8
Blood	-	10	9	6	5
	+	0	1	4	5
Bilirubin	-	8	5	7	4
	+	2	3	2	4
	++	0	2	1	2
	+++	0	0	0	0
Glucose	-	10	10	10	10
	+	0	0	0	0
Protein	-	8	2	5	9
	+	2	4	2	1
	++	0	3	2	0
	+++	0	1	1	0
pH	6.0	0	0	0	3
	6.5	1	0	2	4
	7.0	1	0	1	0
	7.5	5	4	2	2
	8.0	1	0	0	0
	8.5	2	6	5	1
Specific Gravity	100	3	8	5	0
(×100)	101	6	1	3	3
	102	1	1	2	7

\* Each group consisted of 10 rats.

균 섭수량도 대조군에 비해 각 투여군에서 유의적 차이가 없었다. 섭수량 산출방법은 섭이량과 동일하다(Table 5 및 6).

### 뇨검사

자성의 경우 대조군에 비해 중등 용량 및 고용량에서 뇨량의 증가가 인정되었으나( $p < 0.01$ ) 저용량에서는 차이가 없었다. 응성의 경우 대조군에 비해 저용량에서 뇨단백량이 증가하였으나( $p < 0.05$ ) 중등용량 및 고용량에서는 유의적인 차를 인정할 수 없었다. 그 외 응성 및 자성 각 그룹에서 urobilirubin, nitrite, 잠혈, bilirubin, 당, pH 및 비중 등의 검사에서도 차이가 없었다(Table 7 및 8).

### 혈액학적 검사

응성의 경우 각 군간의 적혈구수(RBC), 백혈구수(WBC), 혈색소(Hb), 평균 적혈구 용적(MCV), 평균 적혈구 혈색소량(MCH), 평균 적혈구 혈색소 농도(MCHC), 혈소판수(PLT)

**Table 8.** Urinalysis of female SD rats subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

Parameters	Detection level	Control	Hantatax treated group*		
		Saline	Low	Middle	High
Volume (ml)		4.2+2.3	5.7+3.8	8.0+2.3	7.8+2.3
Urobilinogen	0.1	10	10	10	10
(ehrlich U/dl)	1.0	0	0	0	0
Nitrite	-	6	1	3	2
	+	4	9	7	8
Blood	-	10	6	7	5
	+	0	4	3	5
Bilirubin	-	2	5	1	3
	++	1	0	3	1
	+++	0	0	0	0
Glucose	-	10	10	10	10
	+	0	0	0	0
Protein	-30	7	6	8	3
	+	2	4	1	6
	++	0	0	1	1
	+++	0	0	0	0
pH	6.0	1	1	1	0
	6.5	1	0	1	1
	7.0	2	3	0	2
	7.5	3	2	3	1
	8.0	0	3	1	3
	8.5	3	1	4	3
Specific	100	4	5	4	4
Gravity	100	2	4	4	5
(×100)	102	4	1	2	1

\*Each group consisted of 10 rats.

**Table 9.** Hematological observations of male SD rats subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control	Low dose	Middle dose	High dose
WBC (×10)	13.11±3.26	14.85±6.96	12.40±3.23	16.15±4.25
RBC (×10)	7.83±0.93	7.98±1.33	7.91±1.20	7.79±0.39
Hb (g/dl)	15.39±0.53	16.19±1.64	14.99±1.08	15.49±0.60
Hct (%)	46.18±2.59	47.05±5.91	43.41±3.11	45.45±1.88
MCV (fl)	60.00±3.56	61.40±2.07	60.50±4.90	60.60±1.58
HCH (pg)	20.49±2.14	21.59±1.31	21.50±1.99	21.22±1.02
MCHC (g/dl)	32.72±2.05	34.23±1.78	34.11±1.84	34.17±1.02
PLT (×10)	814.3±311.6	805.6±208.0	840.1±221.8	734.8±325.2

Each group consisted of 10 rats.

Mean ± S.D.

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

및 혈액응고시간에 유의한 차이가 없었으며, 백혈구 감별검사에 있어서도 다핵 중성구(SegN), 림프구(lymphocyte), 단구(monocyte), 호산구(eosinophil) 및 호염기성구(basophil) 등의 검사치에 차이가 없었다. 자성의 경우에도 웅성과 마찬가지로 각 군간에 통계적으로 유의적인 차이를 나타내지 않았다(Table 9-12).

**Table 10.** Hematological observations of female SD rats subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control	Low dose	Middle dose	High dose
WBC ( $\times 10$ )	13.46 $\pm$ 4.44	14.36 $\pm$ 4.63	13.25 $\pm$ 5.64	15.05 $\pm$ 4.57
RBC ( $\times 10$ )	7.19 $\pm$ 0.63	7.49 $\pm$ 0.87	7.68 $\pm$ 0.92	7.31 $\pm$ 0.65
Hb (g/dl)	15.08 $\pm$ 0.78	15.10 $\pm$ 0.76	14.85 $\pm$ 0.80	15.12 $\pm$ 0.73
Hct (%)	42.80 $\pm$ 2.85	42.71 $\pm$ 2.69	42.14 $\pm$ 1.82	42.84 $\pm$ 2.14
MCV (fl)	60.30 $\pm$ 2.63	60.20 $\pm$ 1.81	59.50 $\pm$ 3.50	60.70 $\pm$ 3.23
MCH (pg)	21.52 $\pm$ 1.40	21.63 $\pm$ 1.40	22.86 $\pm$ 3.19	21.92 $\pm$ 1.79
MCHC (g/dl)	34.57 $\pm$ 2.43	36.15 $\pm$ 1.25	37.71 $\pm$ 5.03	36.25 $\pm$ 1.23
PLT ( $\times 10$ )	776.3 $\pm$ 168.5	907.1 $\pm$ 213.9	830.6 $\pm$ 243.2	791.0 $\pm$ 327.0

Each group consisted of 10 rats.

Mean  $\pm$  S.D.

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

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

	Control	Low dose	Middle dose	High dose
Seg N	22.10 $\pm$ 11.89	23.90 $\pm$ 4.28	25.60 $\pm$ 6.10	22.80 $\pm$ 8.15
Lymphocyte	66.10 $\pm$ 18.45	72.40 $\pm$ 3.95	70.80 $\pm$ 6.97	71.10 $\pm$ 9.83
Monocyte	2.80 $\pm$ 1.55	2.20 $\pm$ 2.44	2.40 $\pm$ 2.37	4.40 $\pm$ 2.99
Eosinophil	1.00 $\pm$ 1.25	0.90 $\pm$ 1.10	0.60 $\pm$ 0.97	1.40 $\pm$ 1.17
Basophil	0.00 $\pm$ 0.00	0.32 $\pm$ 0.32	0.10 $\pm$ 0.32	0.10 $\pm$ 0.32
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 rats.

Mean  $\pm$  S.D.

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

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

	Control	Low dose	Middle dose	High dose
Seg N	24.00 $\pm$ 9.76	19.00 $\pm$ 5.29	21.40 $\pm$ 9.09	21.60 $\pm$ 7.06
Lyaphocyte	70.50 $\pm$ 10.69	75.20 $\pm$ 7.00	75.20 $\pm$ 10.27	74.60 $\pm$ 8.69
Monocyte	3.90 $\pm$ 5.20	4.20 $\pm$ 4.85	2.30 $\pm$ 2.11	1.70 $\pm$ 1.95
Eosinophil	1.10 $\pm$ 1.29	1.40 $\pm$ 1.51	1.00 $\pm$ 1.05	1.70 $\pm$ 1.64
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 rats.

Mean  $\pm$  S.D.

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

### 골수상

본 실험에 사용된 모든 랫트의 대퇴골(femur)을 적출하여 현미경적 검색을 시행하였는데 이들 모두에서 골수조직은 혈액세포의 충실도가 80-90% 정도로 유지됨을 보여 대조군과 각 용량에 따른 실험군간의 차이를 찾을 수 없었고 골수계와 적혈구계의 세포분포도 정상범위 이내로 판독되었다.

**Table 13.** Clinical chemistry of male SD rats subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control	Low dose	Middle dose	High dose
Glucose (mg/dl)	154.40 ± 22.37	145.20 ± 14.82	142.20 ± 21.83	134.90 ± 18.62
BUN (mg/dl)	20.19 ± 2.27	20.87 ± 1.90	20.46 ± 1.12	20.05 ± 1.27
Cholesterol (mg/dl)	77.20 ± 11.05	78.80 ± 7.91	79.50 ± 11.82	81.50 ± 8.85
Protein (g/dl)	6.21 ± 0.25	6.78 ± 0.71	6.48 ± 0.43	6.41 ± 0.39
Albumin (g/dl)	3.58 ± 0.33	3.53 ± 0.30	3.50 ± 0.31	3.54 ± 0.29
Bilirubin (mg/dl)	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.11 ± 0.03	0.10 ± 0.00
ALP (IU/l)	227.50 ± 61.99	208.50 ± 22.73	219.00 ± 49.42	236.70 ± 111.12
ALT (IU/l)	35.70 ± 16.69	41.40 ± 13.79	39.30 ± 5.46	40.90 ± 10.82
AST (IU/l)	107.30 ± 33.10	100.80 ± 22.70	94.60 ± 27.44	94.40 ± 27.48
Creatinine (mg/dl)	0.62 ± 0.04	0.60 ± 0.12	0.52 ± 0.12	0.59 ± 0.06
Na (mEq/l)	141.06 ± 5.83	139.10 ± 4.80	136.62 ± 3.04	136.36 ± 4.56
K (mEq/l)	4.49 ± 0.73	4.32 ± 0.58	4.37 ± 0.61	4.20 ± 0.45
Cl (mEq/l)	100.30 ± 3.97	99.80 ± 2.10	100.20 ± 4.37	100.10 ± 1.37

Each group consisted of 10 rats.

Mean ± S.D.

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

**Table 14.** Clinical chemistry of female SD rats subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control	Low dose	Middle dose	High dose
Glucose (mg/dl)	132.70 ± 24.47	129.20 ± 13.48	125.50 ± 37.45	131.40 ± 47.37
BUN (mg/dl)	19.73 ± 2.30	21.30 ± 1.66	19.29 ± 2.50	22.13 ± 1.82
Cholesterol (mg/dl)	74.20 ± 17.81	74.60 ± 10.92	76.10 ± 10.90	84.80 ± 15.79
Protein (g/dl)	6.33 ± 0.18	6.32 ± 0.81	6.88 ± 0.52	6.59 ± 0.23
Albumin (g/dl)	3.79 ± 0.58	3.65 ± 0.33	3.49 ± 0.50	3.83 ± 0.31
Bilirubin (mg/dl)	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.00	0.10 ± 0.01
ALP (IU/l)	147.40 ± 30.36	136.00 ± 26.33	157.90 ± 50.02	145.10 ± 36.35
ALT (IU/l)	34.50 ± 7.68	37.00 ± 10.39	34.40 ± 7.32	40.10 ± 9.11
AST (IU/l)	89.40 ± 19.29	90.80 ± 19.01	99.60 ± 16.59	85.30 ± 28.34
Creatinine (mg/dl)	0.65 ± 0.05	0.52 ± 0.04	0.56 ± 0.12	0.55 ± 0.07
Na (mEq/l)	139.64 ± 5.28	138.70 ± 4.69	138.51 ± 4.25	136.16 ± 4.88
K (mEq/l)	4.29 ± 0.40	4.29 ± 0.44	4.29 ± 0.35	4.28 ± 0.42
Cl (mEq/l)	100.60 ± 1.65	98.50 ± 1.27	100.50 ± 1.96	100.80 ± 2.20

Each group consisted of 10 rats.

Mean ± S.D.

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

### 혈액의 생화학적 검사

자성 및 음성인 경우 모두 대조군에 비해 저용량투여군, 중등용량투여군 및 고용량투여군에서 검사한 모든 지표에 대해 유의적인 차이가 인정되지 않았다 (Table 13 및 14).

### 해부소견

육안적으로 관찰할 때, 대조군 및 각 실험군의 모든 적출장기에서 특기할 만한 병적 소견이 관



**Table 15.** Organ weights of male SD rats subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control	Low dose	Middle dose	High dose
Right kidney	1.43 ± 0.29	1.31 ± 0.17	1.42 ± 0.13	1.50 ± 0.15
Left kidney	1.54 ± 0.26	1.36 ± 0.13	1.45 ± 0.15	1.55 ± 0.13
Liver	11.56 ± 1.10	11.47 ± 1.49	12.20 ± 2.00	13.84 ± 1.84
Spleen	0.79 ± 0.28	0.81 ± 0.12	1.05 ± 0.23	1.09 ± 0.21
Heart	0.97 ± 0.36	1.05 ± 0.12	0.97 ± 0.10	0.98 ± 0.06
Lung	1.73 ± 0.41	1.47 ± 0.35	1.63 ± 0.23	1.49 ± 0.25
Brain	1.50 ± 0.52	1.82 ± 0.24	1.78 ± 0.31	2.00 ± 0.20
Left testis	1.55 ± 0.25	1.63 ± 0.19	1.59 ± 0.20	1.60 ± 0.14
Right testis	1.84 ± 0.60	1.59 ± 0.14	1.64 ± 0.25	1.54 ± 0.21
Adrenal	0.69 ± 0.14	0.65 ± 0.07	0.67 ± 0.05	0.68 ± 0.08

Each group consisted of 10 rats.

Mean ± S.D.(g)

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

**Table 16.** Organ weights of female SD rats subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control	Low dose	Middle dose	High dose
Right kidney	0.99 ± 0.10	0.98 ± 0.05	1.01 ± 0.11	0.96 ± 0.09
Left kidney	0.99 ± 0.16	0.98 ± 0.07	1.00 ± 0.08	0.98 ± 0.07
Liver	8.79 ± 1.41	8.56 ± 0.71	9.12 ± 0.52	8.95 ± 0.95
Spleen	0.64 ± 0.09	0.59 ± 0.07	0.73 ± 0.06	0.79 ± 0.14
Heart	0.76 ± 0.06	0.72 ± 0.11	0.77 ± 0.09	0.77 ± 0.06
Lung	1.19 ± 0.21	1.24 ± 0.16	1.24 ± 0.08	1.22 ± 0.11
Brain	1.33 ± 0.58	1.84 ± 0.24	1.71 ± 0.30	1.63 ± 0.32
Left ovary	0.09 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01
Right ovary	0.10 ± 0.03	0.07 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.08 ± 0.02
Adrenal	0.65 ± 0.06	0.68 ± 0.06	0.96 ± 0.05	0.65 ± 0.06

Each group consisted of 10 rats.

Mean ± S.D.(g)

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

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

	Control	Low dose	Middle dose	High dose
Right kidney	0.0042 ± 0.0005	0.0040 ± 0.0006	0.0049 ± 0.0007	0.0048 ± 0.0006
Left kidney	0.0045 ± 0.0005	0.0041 ± 0.0004	0.0050 ± 0.0008	0.0050 ± 0.0006
Liver	0.0342 ± 0.0043	0.0345 ± 0.0044	0.0425 ± 0.0111	0.0443 ± 0.0061
Spleen	0.0023 ± 0.0008	0.0025 ± 0.0003	0.0036 ± 0.0009	0.0035 ± 0.0006
Heart	0.0029 ± 0.0012	0.0031 ± 0.0003	0.0034 ± 0.0006	0.0032 ± 0.0003
Lung	0.0051 ± 0.0012	0.0044 ± 0.0010	0.0057 ± 0.0012	0.0047 ± 0.0007
Brain	0.0044 ± 0.0016	0.0055 ± 0.0007	0.0061 ± 0.0013	0.0064 ± 0.0008
Left testis	0.0046 ± 0.0006	0.0049 ± 0.0005	0.0055 ± 0.0011	0.0051 ± 0.0006
Right testis	0.0053 ± 0.0013	0.0048 ± 0.0004	0.0057 ± 0.0012	0.0049 ± 0.0008
Adrenal	0.0020 ± 0.0005	0.0019 ± 0.0002	0.0023 ± 0.0003	0.0022 ± 0.0004
Thyroid	0.0023 ± 0.0004	0.0021 ± 0.0003	0.0024 ± 0.0005	0.0026 ± 0.0006

Each group consisted of 10 rats.

Mean ± S.D.

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

**Table 18.** Relative organ weights of female SD rats subcutaneously injected with Hantabax for 5 weeks

	Control	Low dose	Middle dose	High dose
Right kidney	0.0043 ± 0.0003	0.0043 ± 0.0002	0.0045 ± 0.0004	0.0044 ± 0.0004
Left kidney	0.0043 ± 0.0005	0.0043 ± 0.0002	0.0045 ± 0.0004	0.0045 ± 0.0005
Liver	0.0377 ± 0.0048	0.0375 ± 0.0035	0.0407 ± 0.0020	0.0406 ± 0.0037
Spleen	0.0027 ± 0.0003	0.0026 ± 0.0004	0.0032 ± 0.0003	0.0036 ± 0.0006
Heart	0.0033 ± 0.0003	0.0031 ± 0.0005	0.0034 ± 0.0004	0.0035 ± 0.0004
Lung	0.0051 ± 0.0008	0.0054 ± 0.0007	0.0055 ± 0.0004	0.0055 ± 0.0004
Brain	0.0057 ± 0.0024	0.0080 ± 0.0009	0.0076 ± 0.0014	0.0074 ± 0.0014
Left ovary	0.0004 ± 0.0001	0.0003 ± 0.0001	0.0003 ± 0.0001	0.0003 ± 0.0000
Right ovary	0.0004 ± 0.0001	0.0003 ± 0.0001	0.0003 ± 0.0001	0.0003 ± 0.0001
Adrenal	0.0028 ± 0.0003	0.0030 ± 0.0002	0.0031 ± 0.0003	0.0030 ± 0.0003
Thyroid	0.0073 ± 0.0011	0.0027 ± 0.0003	0.0031 ± 0.0006	0.0033 ± 0.0019

Each group consisted of 10 rats.

Mean ± S.D.

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

찰되지 않았다.

### 장기중량

웅성 및 자성 각 군에서 측정된 모든 장기들의 중량은 대조군 및 각 투여군 사이에 유의적인 차이가 인정되지 않았다. 각 랫트의 체중에 대한 장기 무게비로 환산 경우도 같은 결과였다 (Table 15-18).

### 총괄적 병리학적 소견

암수 모두에서 대조군에 비하여, 저농도 투여군 및 고농도 투여군 모두가 특기할 만한 조직 병리적 변화를 관찰할 수 없었다. 가끔 간장, 폐장, 그리고 신장의 일부에서 임파구 및 조적구의 침윤소를 발견할 수 있었으나 이는 대조군에서도 관찰되는 소견으로서 장내 미생물과 같은 병원체의 감염에 의한 것으로 판단된다. 또 가끔 지방변성을 나타내는 개체가 발견되었으나 이것 역시 대조군에서도 관찰되는 소견으로서 사료성분에 의한 것으로 판정된다.

## 고 찰

Hantaan virus 에 의한 유행성 출혈열을 예방하기 위한 vaccine 제제 (한타박스) 를 랫트에 성인 임상사용 용량의 100배, 200배, 300배를 5주간 피하로 주사하여 아급성 독성실험을 실시하였다. 전 실험군이 정상적인 체중증가 곡선을 나타내었으며, 섭취량에 있어서는 자웅 공히 대조군에 비해 투여군에서 유의적인 섭취량의 변화를 나타내지 않았다. 섭취량의 경우 자성 저용량 및 중등량 투여군에서 감소가 보였으나, 실제 차이가 매우 미소할 뿐만 아니라 (1.5-2g 의 차이가 제 4 주일 때 나타났을 뿐, 제 5주에 가서는 다시 대조군과 차이가 없어짐), 다른 검사항목이 정상으로 검출되고 있는 것으로 보아, 이와 같은 변화가 약물에 의한 독성 때문은 아닌 것으로 사료된다. 뇨검사 결과 일부 항목에서 (자성의 경우 중등용량 및 고용량에서 뇨량의 증가, 웅성에서의

저용량의 뇨 단백 증가) 통계적으로 유의적인 변화를 보이진 하나 용량의존성 등이 나타나지 않았고, 임상적으로 무의미한 정도였을 뿐만 아니라 검사시의 일상 변동율 등을 감안할 때 이들 결과가 약물에 의한 독성의 영향으로 보기는 어려울 것으로 생각된다. 혈액학적 검사 및 혈액의 생화학적 검사에서는 음성 및 자성의 경우 모두, 모든 검사항목에 유의성이 있는 차이를 인정할 수 없었다. 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 랫트에 아급성적으로 투여했을 때 독성이 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).