

數種藥鍼液의 安定性評價에 關한 研究

崔容泰^{*} · 李潤浩^{*} · 金昌煥^{*} · 姜成吉^{*} · 朴東錫^{*} · 安秉哲^{*} · 高炯均^{*}
朴英培^{*} · 李惠貞^{**} · 崔道永^{*} · 李栽東^{*} · 金容奭^{*}

「要約文」

五種 藥鍼液(藥鍼液의 名稱 : V, OK, I, HO, B)의 安全性을 實驗的으로 檢討하기 위하여 急性毒性 與否를 研究報告한 이후 發熱性試驗, 皮膚刺戟試驗, 溶血反應 및 肝毒性和 腎毒性試驗을 實施하여 有意한 結果를 얻었다. 모든 藥鍼液은 發熱性試驗과 皮膚刺戟試驗, 肝毒性 및 腎毒性試驗上 異常所見이 發見되지 않았으나 溶血反應의 경우 一部 藥鍼液에서 溶血反應을 疑心할 수 있으므로 向後 이에 對한 研究와 細胞毒性 및 抗原性試驗이 必要할 것으로 思慮된다.

< KEY WORDS >

藥鍼液(名稱 : V, OK, I, HO, B), 發熱性試驗, 皮膚刺戟試驗, 溶血反應, 肝毒性, 腎毒性.

1. 緒 論

藥鍼療法은 經絡學說의 原理에 依據하여 東西 藥物을 選擇하여 有關한 穴位, 壓痛點 및 陽性反應點에 注入하여 刺鍼과 藥物作用을 通하여 生體

의 機能을 調整하고 病理代謝를 改善시켜 疾病을 治療하는 新鍼療法⁶¹⁾이다.

1960年代부터 中國에서는 常山水鍼液을 처음 使用한 以後 各省 單位로 研究해 왔고 臨床에서도 活潑하게 使用되고 있다^{68,69)}.

* 慶熙大學校 韓醫科大學 鍼灸學 教室

** 慶熙大學校 韓醫科大學 經穴學 教室

* 본 論文은 大韓韓醫學會 藥鍼分科學會에서 지급한 研究費에 의하여 이루어 짐

韓國에서도 1960年代부터 처음으로 研究되기 始作하여 韓藥材 抽出液을 利用한 藥鍼療法이 基礎 實驗 및 治療效果에 對한 科學的인 根據없이 臨床에서 一部 活用되어 왔으나^{21,22,25,26)} 1970年代 以後부터 動物實驗研究가 점차 活潑히 進行되어 왔다. 특히 動物實驗한 藥鍼療法의 效果는 鎮痛^{2,9,12,17,28-31,33,38-40,52,53,62)}, 解毒^{20,32,42,59)}, 鎮痙^{34,36,52,61)}, 補血^{44,57)}, 血壓降下^{27,40,43,47)}, 血糖調節^{19,48,49)}, 免疫增強^{4,13,14,56,60,66)}, 抗腫瘍效果²³⁾, 腎損傷¹⁵⁾ 및 關節炎^{3,11)}에 有效한 效果가있는 것으로 나타나므로 藥鍼療法은 臨床上 各科 疾患에 多樣하게 應用될 수 있다고 보여진다.

그러나 臨床에서 制限的으로 使用되고 있는 藥鍼療法은 藥鍼施術時 全身倦怠感, 치료 經穴部位의 發赤과 發熱, 疼痛, 腫塊 等の 現象이 나타나는 境遇가 있는 것으로 알려져 있으나^{68,69)}, 臨床에 適用하기 위하여 施行되는 藥鍼液의 安定性에 關한 研究는 鹿茸⁵⁸⁾, 當歸⁶⁶⁾, 靈芝⁵⁵⁾, 人蔘^{1,50)}, 丹蔘³⁴⁾, 蜂毒液⁴⁵⁾ 및 數種 藥材⁶²⁾와 局所組織에 미치는 影響에 對한 研究⁴¹⁾에 不過하다.

이미 五種藥鍼液(名稱 : V, OK, I, HO, B)의 藥鍼刺戟에 對한 急性 毒性與否는 實驗報告⁶²⁾한 바가 있지만 보다 具體的인 安定性 研究가 必要하므로 보사부가 마련한 醫약품 等の 毒성시험기준 등^{5-8,10,16,65)}에 의하여 發熱性試驗, 皮膚刺戟試驗, 溶血反應, 肝毒性 및 腎毒性試驗을 實施하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 實 驗

가. 發熱性試驗

1. 材料 및 方法

1) 試驗動物

體重 2.5 ± 0.3 Kg 토끼를 1週日間 Coccidium 感染與否 등 動物檢疫과 馴化期間을 거친 뒤, 健康한 動物 18마리를 試驗에 使用하였다.

2) 藥鍼材料

藥鍼學會에서 提供한 藥鍼液(名稱 : V, OK, I, HO, B)를 使用하였다.

3) 試驗方法

大韓藥典^{29,64)} 및 生物學的 製劑基準³⁵⁾ 등에 準하여 實施하였고, 滅菌된 注射器(3ml, 23 gauge, 녹십자 의료公업사, 韓國)를 使用하고, 溫度測定은 Model 460TUC Tele-Thermometer (Yellow Springs Ins, USA)를 使用하였다.

試驗 3日前에 6時間동안 試驗時와 같이 고정틀에서 姿勢를 馴化시킨 다음, 試驗 16시간 이전에 絶食시켜 試驗 當日 토끼를 고정틀에 固定시키고, thermo-probe를 約 6-9 cm 정도로 直腸內에 挿入하고 自動 體溫 記錄計를 作動시켜 對照 體溫을 測定한 후, 對照體溫測定 15분이내에 37℃로 維持된 五種藥鍼液(V, OK, I, HO, B)을 腹腔內로 注射하였으며, 注射 後 1시간간격으로 3시간동안 溫度變化를 3回 記錄하여 試驗物質 投與前 溫度를 對照體溫으로 하고 最高體溫과의 差를 溫度上昇으로 計算하였다.

4) 觀察 및 評價

注射 後의 體溫上昇이 0.6℃ 以上の 動物이

2마리 또는 3마리일 때에는 發熱性物質로 判定된다. 體溫上昇이 0.6℃ 以上の 試驗動物이 1마리 이거나 3마리 體溫上昇 合計가 1.4℃ 以上일 때에는 再試驗을 한다.

2. 成績 및 結果

V藥鍼液 投與群에서 3마리가 0.5, 0.5, 0.1℃로 나타났으며, OK藥鍼液 投與群에서 3마리가 0.2, 0.5, 0.4℃로 나타났으며, I藥鍼液 投與群에서 3마리가 0.1, 0.2, 0.2℃로 나타났으며, HO藥鍼液 投與群에서는 3마리가 0.3, 0.3, 0.4℃로 나타났으며, B藥鍼液 投與群에서 3마리가 0.3, 0.3, 0.2℃로 나타나 試驗物質은 發熱性物質이 아닌 것으로 判定되었다. (Table I.)

Table I. The Temperature Increase of Rabbits Intravenously Treated with Herbopuncture.

Test solution	Dose (0.2cc)	Temperature increase(℃)			
		Rabbit1	Rabbit2	Rabbit3	Total
V-H.		0.5	0.5	0.1	1.1
OK-H.		0.2	0.5	0.4	1.1
I-H.		0.1	0.2	0.2	0.5
HO-H.		0.3	0.3	0.4	1.0
B-H.		0.3	0.3	0.2	0.8

V-H : The group treated with V-Herbopuncture solution.

OK-H : The group treated with OK-Herbopuncture solution.

I-H. : The group treated with I-Herbo-

puncture solution.

HO-H.: The group treated with HO-Herbopuncture solution.

B-H. : The group treated with B-Herbopuncture solution.

나. 皮膚刺戟試驗

1. 材料 및 方法

1) 實驗動物

2.0-2.5 kg의 수컷 백색 토끼를 1주일간 實驗室 環境에 適應시킨 후, 各 實驗群 마다 健康한 動物 6마리를 選定하여 使用하였다.

2) 藥鍼材料

藥鍼學會에서 提供한 藥鍼液(名稱 : V, OK, I, HO ,B)를 使用하였다.

3) 投與量 및 實驗群의 構成

토끼는 모두 馴化期間中에 健康하다고 判斷된 것을 選定하여 體重을 測定하였으며, 動物個體識別은 피모색소 마킹법과 tag표시법으로 하여 各 五種藥鍼液(名稱 : V, OK, I, HO ,B) 2cc를 塗布하였다.

4) 實驗方法

의약품등의 독성시험기준⁵⁾에 準하여 各 實驗動物의 頸背部에 약 2.5×2.5 cm정도의 크기로 척추를 중심으로 左右 2區劃씩 設定하여 左側區劃은 無處置對照區劃으로 하고, 右側은 藥鍼液을 塗布하는 處置區劃으로 하여 찰과피부 2개소와

비찰과피부 2개소로 모두 4개소를 처치구획 및 대조구획으로 구분하였고, 藥鍼液의 適用 24시간 전에 除毛를 實施하였다 (Scheme I).

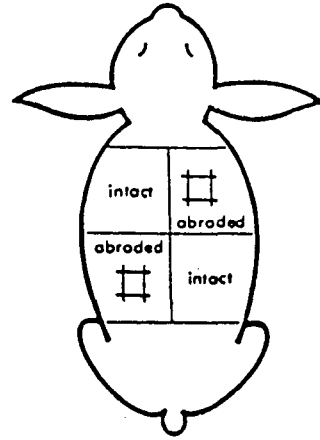
피부찰과는 hypodermic needle tip을 사용하였고, 藥鍼液을 動物 1마리당 人體 投與濃度로 하여 2cc씩 投與部位에 1회 塗布하였으며, 무처치대조구획에는 멸균 saline을 도포하였다. 도포후 피검약물의 蒸發을 막기 위해 가아제로 덮은 후 비자극성 테이프로 잘 고정하여 24시간 적용시켰다. 적용기간 종료후에는 saline액을 이용하여 塗布部位를 가볍게 세정하여 주었다.

5) 塗布部位의 皮膚反應 評價 및 刺戟率

도포부위의 피부반응 평가는 의약품등의 독성 시험기준⁵⁾을 이용하여 皮膚反應 및 浮腫의 形成을 다음과 같이 判定하였다.

(피부반응의 판정)

홍반과 가피형성	등급	부 종 형 성
홍반이 전혀 없음	0	부종이 전혀 없음
아주 가벼운 홍반	1	아주 가벼운 부종
분명한 홍반	2	가벼운 부종(변연 부분명히 구분)
약간 심한 홍반	3	보통의 부종 (약 1mm정도 부어 올랐을 때)
심한 홍반과 가벼운 정도의 가피형성, 최고점	4	심한부종(1mm이상 노출부위 밖으로 확장), 최고점



Scheme I. Experimental region

또한 피부에 대한 자극성의 정도 판정은 일반적으로 많이 이용되는 Draize의 P.I.I. (Primary Irritation Index)의 산출방법⁷⁾에 준하였다(Table II).

Table II. Primary Irritation Index of Draize.

P.I.I.*	Irritation
0.0 - 0.5	Non irritating
0.6 - 2.0	Mildly irritating
2.1 - 5.0	Moderately irritating
> 5.1	Severely irritating

* P.I.I : Primary irritation index.

2. 塗布部位의 觀察所見 및 刺戟率

도포 부위의 피부관찰은 모든 實驗動物에서 五種藥鍼液을 塗布 후, 24시간 및 72시간제에 각각 실시한 결과 홍반, 痂皮形成 및 부종은 전혀 관찰되지 아니하였고, 피부 일차 자극율(P.I.I.)을 산출한 결과 0 이었으며, saline액을 투여한 무처리 대조구획에서의 피부반응의 결과는 모든 실험

동물에서 특이적인 변화가 인정되지 않았다 (Table III).

Table II. Results of Skin Reaction Applying Herbopuncture Solutions to Rabbits.

Site		Control sites				Test sites			
Change		Erythema & eschar		Edema		Erythema & eschar		Edema	
Phage (hrs)		24	72	24	72	24	72	24	72
Animal No.	Sex								
1	male	0	0	0	0	0	0	0	0
2	male	0	0	0	0	0	0	0	0
3	male	0	0	0	0	0	0	0	0
4	male	0	0	0	0	0	0	0	0
5	male	0	0	0	0	0	0	0	0
6	male	0	0	0	0	0	0	0	0
Total score		0	0	0	0	0	0	0	0
Mean score		0	0	0	0	0	0	0	0
Sum of mean score		0				0			
P.I.I.*		0				0			

다. 溶血反應試驗

1. 材料 및 方法

1) 實驗動物

體重 28-32g의 암컷 ICR 마우스를 1주일간 實驗室 環境에 適應시킨 후, 健康한 動物 5마리를 選定하여 使用하였다.

2) 藥鍼材料

藥鍼學會에서 提供한 藥鍼液(名稱 : V, OK, I, HO, B)를 使用하였다.

3) 藥鍼注射器

1.0 ml의 1回用 注射器(注射鍼 26 guage, 녹십자의료공업사, 韓國)을 使用하였다.

4) 投與量 및 實驗群의 構成

마우스는 모두 馴化期間中에 健康하다고 判斷된 것을 算定하여 體重을 測定하였으며, 동물개체 식별은 피모색소 마킹법과 tag표시법으로 하여 五種藥鍼液을 0.2ml씩 中脘(CV12)부위의 腹腔內에 投與하였다. 對照群은 溶血作用이 강한 사포닌을 10mg/ml濃度로 만들어 같은 部位에 0.2 ml를 投與하였다.

5) 實驗方法

五種藥鍼液 投與 1시간이 경과한 후 心臟採血 하여 EDTA가 있는 試驗管에서 잘 섞은 후 광학현미경(Olympus BH-2, Japan)상 赤血球의 溶血程度를 觀察하였고, 다시 全血을 利用하여 Tris buffer 3 ml에 혈액 5 μ l를 넣어 혼합한 후 415 nm 에서 흡광도를 측정하였다.

2. 成績 및 結果

광학현미경상으로 赤血球의 溶血程度를 觀察한 結果 赤血球細胞의 異常을 發見하지 못하였고, 흡광도를 測定한 結果 正常群은 0.754 ± 0.072 nm이었으나 對照群은 1.245 ± 0.079 nm로 정상군에 비하여 增加하였다. OK 藥鍼群은 1.027 ± 0.040 nm($P < 0.05$), I 藥鍼群은 0.875 ± 0.042 nm($P < 0.01$), HO 藥鍼群은 0.96 ± 0.096 nm($P < 0.05$)로 각각 유의성 있는 變化를 나타내어 血液毒性을 疑心할 수 없었으나, V 藥鍼群은 1.041 ± 0.080 nm, B 藥鍼群은 0.989 ± 0.093 nm로 대조군에 비하여 흡광도가 減少하였으나 유의성은 나타나지 않았다 (Table IV).

Table IV. Hemolytic Reaction of the Herbo-puncture solutions in ICR Mice.

Group	No. of animals	Hemolytic reaction(nm)
Normal	5	0.754 ± 0.072
Control	5	1.245 ± 0.079
V-H.	5	1.041 ± 0.080
OK-H.	5	1.027 ± 0.040
I-H.	5	$0.875 \pm 0.042^{***}$
HO-H.	5	0.960 ± 0.096
B-H.	5	0.989 ± 0.093

V-H : The group treated with V-Herbo-puncture solution.

OK-H : The group treated with OK-Herbo-puncture solution.

I-H. : The group treated with I-Herbo-puncture solution.

HO-H.: The group treated with HO-Herbo-puncture solution.

B-H. : The group treated with B-Herbo-puncture solution.

* : Statistically significant value compared with the control data of each group (* : $P < 0.05$, *** : $P < 0.01$).

라. 肝毒性試驗

1. 材料 및 方法

1) 實驗動物

230 ± 20 g 수컷 랫드를 1주일간 實驗室 環境에 適應시킨 후, 각 實驗群 마다 健康한 動物 6마리를 選定하여 使用하였다.

2) 藥鍼材料

藥鍼學會에서 提供한 藥鍼液(名稱 : V, OK, I, HO, B)를 使用하였다.

3) 藥鍼注入器

1.0 ml의 1回用 注射器(注射鍼 26 guage, 녹십자의료공업사, 韓國)을 使用하였다.

4) 投與量 및 實驗群의 構成

五種藥鍼液을 랫드 한마리당 0.2 ml씩 中脘 (CV12)부위에 投與하고 正常群과 比較하였다.

5) 採血 및 血清分離

五種藥鍼液을 投與하고 2시간 經과후 chloroform 痲醉下에서 心臟穿刺하여 血液을 採取하여 室溫에서 30分-1시간 放置한 후 3000rpm으로 15분간 遠心分離하였다.

① 血清 GPT 및 GOT 酵素活性 測定

血清中 GPT 및 GOT 酵素活性度는 Reitman Frankel's法에 準하여 ASAN GOT GPT-Kit(IATRON, Japan)을 使用하여 測定하였다.

② 血清 ALP 活性度 測定

血清中 ALP活性度는 Kind-King法을 改良한 Phenyl Phosphatase法에 準하여 ASAN-ALP Kit(IATRON, Japan)을 使用하여 測定하였다.

③ 血清 Cholinesterase 酵素 測定

血清中 Cholinesterase 酵素는 Enzymatic Benzylcholine Co-PAP法 (酵素法)⁷⁰⁾에 準한 Cholinesterase B-Test (Wako, Japan)을 使用하여 測定하였다.

2. 成績 및 結果

血清 GPT活性度는 正常群이 42.50±4.12 IU/L로 나타났고, V, OK, I, HO, B藥鍼群에서 각각 45.17±2.97 IU/L, 45.67±2.45 IU/L, 44.00±1.39 IU/L, 41.50±4.36 IU/L, 43.67±2.03 IU/L로 각각 變化하였으나 有意성이

없었다. (Table V).

血清 GOT活性度는 正常群이 63.17±1.92 IU/L로 나타났고, V, OK, I, HO, B藥鍼群에서 각각 66.00±6.06 IU/L, 67.17±4.36 IU/L, 76.17±6.61 IU/L, 59.50±3.97 IU/L, 66.00±3.95 IU/L로 각각 變化하였으나 有意성이 없었다. (Table VI).

血清 ALP活性度는 正常群이 345.17±48.27 mg/dl로 나타났고, V, OK, I, HO, B藥鍼群에서 각각 338.67±19.89 mg/dl, 386.50±37.24 mg/dl, 337.50±19.70 mg/dl, 330.00±29.71 mg/dl, 330.00±20.86 mg/dl로 각각 變化하였으나 有意성이 없었다. (Table VII).

血清 Cholinesterase值는 正常群이 320.17±56.79 IU/L로 나타났고, V, OK, I, HO, B藥鍼群에서 각각 366.00±19.08 IU/L, 329.00±44.01 IU/L, 433.83±46.24 IU/L, 447.67±21.31 IU/L, 333.50±19.02 IU/L로 각각 變化하였으나 有意성이 없었다. (Table VIII)

마. 腎毒性試驗

1. 材料 및 方法

1) 實驗動物

230±20g 수컷 랫드를 1주일간 實驗室 環境에 適應시킨 후, 각 實驗群 마다 健康한 動物 6마리를 選定하여 使用하였다.

2) 藥鍼材料

藥鍼學會에서 提供한 藥鍼液(名稱 : V, OK, I, HO, B)를 使用하였다.

3) 藥鍼注入器

1.0 ml의 1回用 注射器(注射鍼 26 guage, 녹십자의료공업사, 韓國)을 사용하였다.

4) 投與量 및 實驗群의 構成

五鍾藥鍼液을 랫드 한마리당 0.2 ml씩 中脘(CV12)부위에 投與하고 正常群과 比較하였다.

5) 採血 및 血清分離

五鍾藥鍼液을 投與하고 2시간 경과후 chloroform 痲醉下에서 心臟穿刺하여 血液을 採取하여 室溫에서 30분-1시간 放置한 후 3000rpm으로 15분간 遠心分離하였다.

① 血清 creatinine值 測定

血清中 creatinine值是 Folin-Wu法에 따라 Creatinine-Test Kit(Wako Chemical Industries, Ltd., Japan)을 使用하여 測定하였다.

② 血清 blood urea nitrogen(BUN)值 測定

血清中 BUN值是 Urease-Indophenol法을 改良한 Urea NB-Test Kit(Wako Chemical Industries, Ltd., Japan)을 使用하여 測定하였다.

2. 成績 및 結果

血清 creatinine值是 正常群이 0.50 ± 0.03 mg/dl로 나타났고, V, OK, I, HO, B藥鍼群에서 각각 0.50 ± 0.01 mg/dl, 0.52 ± 0.02 mg/dl, 0.47 ± 0.03 mg/dl, 0.52 ± 0.02 mg/dl, 0.45 ± 0.03 mg/dl로 각각 變化하였으나 유의성이 없었다. (Table IX).

血清 BUN值是 正常群이 17.35 ± 0.98 mg/dl로 나타났고, V, OK, I, HO, B藥鍼群에서 각각 18.16 ± 0.23 mg/dl, 17.66 ± 0.38 mg/dl, 16.95 ± 0.27 mg/dl, 16.55 ± 0.291 mg/dl, 15.49 ± 0.23 mg/dl로 각각 變化하였으나 유의성이 없었다. (Table X).

TableV. The Levels of S-GPT by Herbo-puncture in Rats.

Group	No. of animal	S-GPT (IU/L)
Normal	6	42.50 ± 4.12
V-H.	6	45.17 ± 2.97
OK-H.	6	45.67 ± 2.43
I-H.	6	44.00 ± 1.39
HO-H.	6	41.50 ± 4.36
B-H.	6	43.67 ± 2.03

V-H : The group treated with V-Herbo-puncture solution.

OK-H : The group treated with OK-Herbo-puncture solution.

I-H. : The group treated with I-Herbo-puncture solution.

HO-H.: The group treated with HO-Herbo-puncture solution.

B-H. : The group treated with B-Herbo-puncture solution.

TableVI. The Levels of S-GOT by Herbo-puncture in Rats.

Group	No. of animal	S-GOT (IU/L)
Normal	6	63.17 ± 1.92
V-H.	6	66.00 ± 6.06

OK-H.	6	67.17±4.36
I-H.	6	76.17±6.61
HO-H.	6	59.50±3.97
B-H.	6	66.00±3.95

V-H : The group treated with V-Herbo-
puncture solution.

OK-H : The group treated with OK-Her-
bopuncture solution.

I-H. : The group treated with I-Herbo-
puncture solution.

HO-H.: The group treated with HO-Her-
bopuncture solution.

B-H. : The group treated with B-Herbo-
puncture solution.

TableVII. The Levels of S-ALP by Herbo-
puncture in Rats.

Group	No. of animal	S-ALP (mg/dl)
Normal	6	345.17±48.27
V-H.	6	338.67±19.89
OK-H.	6	386.50±37.24
I-H.	6	337.50±19.70
HO-H.	6	330.00±29.71
B-H.	6	330.00±20.89

V-H : The group treated with V-Herbo-
puncture solution.

OK-H : The group treated with OK-Her-
bopuncture solution.

I-H. : The group treated with I-Herbo-
puncture solution.

HO-H.: The group treated with HO-Her-
bopuncture solution.

B-H. : The group treated with B-Herbo-
puncture solution.

TableVIII. The Levels of S-Cholinesterase
by Herbopuncture in Rats.

Group	No. of animal	S-cholinesterase (IU/L)
Normal	6	320.17±56.79
V-H.	6	366.00±19.08
OK-H.	6	329.00±44.01
I-H.	6	333.83±46.24
HO-H.	6	347.67±21.31
B-H.	6	333.50±19.02

V-H : The group treated with V-Herbo-
puncture solution.

OK-H : The group treated with OK-Her-
bopuncture solution.

I-H. : The group treated with I-Herbo-
puncture solution.

HO-H.: The group treated with HO-Her-
bopuncture solution.

B-H. : The group treated with B-Herbo-
puncture solution.

TableIX. The Levels of S-Creatinine by
Herbopuncture in Rats.

Group	No. of animal	S-Creatinine (mg/dl)
Normal	6	0.50±0.03
V-H.	6	0.50±0.01
OK-H.	6	0.52±0.02
I-H.	6	0.47±0.03
HO-H.	6	0.52±0.02
B-H.	6	0.45±0.03

V-H : The group treated with V-Herbo-
puncture solution.

OK-H : The group treated with OK-Her-
bopuncture solution.

I-H. : The group treated with I-Herbo-
puncture solution.

HO-H.: The group treated with HO-Her-
bopuncture solution.

B-H. : The group treated with B-Herbo-
puncture solution.

TableX. The Levels of S-BUN by Herbo-
puncture in Rats.

Group	No. of animal	S-BUN (mg/dl)
Normal	6	17.35±0.98
V-H.	6	18.16±0.23
OK-H.	6	17.66±0.38
I-H.	6	16.95±0.27
HO-H.	6	16.55±0.29
B-H.	6	15.49±0.23

V-H : The group treated with V-Herbo-
puncture solution.

OK-H : The group treated with OK-Her-
bopuncture solution.

I-H. : The group treated with I-Herbo-
puncture solution.

HO-H.: The group treated with HO-Her-
bopuncture solution.

B-H. : The group treated with B-Herbo-
puncture solution.

Ⅲ. 考 察

最近 새롭게 開發되고 臨床分野에 應用되고 있
는 新鍼療法中 藥鍼療法은 一般的으로 經穴이나
敏感點에 一定한 方法으로 製劑된 藥物을 刺入하
여 藥物效果와 刺鍼의 效果를 同時에 인도록 하
는 治療法이다⁶⁰⁾.

藥鍼療法은 臨床의으로나 動物 實驗의으로 效
果의인 面이 많으나, 藥鍼의 副作用으로 心悸, 血
壓下降, 呼吸困難, 消化障礙, 頭痛, 昏迷, 蕁麻疹,
末梢神經炎, shock 등이 나타난다는 臨床的인 報
告⁶⁹⁾도 있어 實際 臨床에서는 制限的으로 活用되
고 있다.

그러므로 藥鍼療法을 臨床에서 廣範圍하게 活
用되기 위해서는 一般 毒性學에 準하여 事前 試
驗을 充分히 거쳐 藥鍼液을 普遍化시키는 것이
必要하므로 毒性 및 安定性 檢査 實施가 要求된
다.

毒性試驗은 試驗物質의 安定性 評價를 위한 基
本 資料이며 우리나라의 毒性學 規定은 1988년
일반독성試驗법과 특수독성시험법 규정을 통합하
여 의약품등의 毒性시험기준⁵⁾을 國립보건안전연
구원 예규 제10호로 규정공포하였다. 또한 신약
의 安定性에 대하여는 1990년 的약품등의 제조업
및 제조품목 허가지침¹⁰⁾이 規定되었고, 한약과 같
이 有效成分이 2가지이상을 함유하는 的약품인
복합제의 製劑別 毒性시험은 1990년 國립보건안
전연구원 예규 제23호 的약품등의 安定性 有效성
검토의뢰서 조사에 관한 規定⁶⁾에 포함되어 있다.

現在까지 藥鍼液의 安全性에 대한 研究는 鹿茸⁵⁸⁾, 當歸⁶⁶⁾, 靈芝⁵⁵⁾, 人蔘^{1,50)}, 丹蔘³⁴⁾, 蜂毒液⁴⁵⁾ 및 數種 藥材⁶²⁾와 局所組織에 미치는 影響에 대한 研

究⁴¹⁾에 不過하다.

이미 五種(藥鍼液名稱 : V, OK, B, HO, I)의 藥鍼刺戟에 대한 急性 毒性與否를 實驗報告⁶²⁾한 바 있으나 보다 具體的인 安定性 研究가 必要하므로 보사부가 마련한 의약품 등의 독성시험기준 등^{5-8, 10, 16, 65)}에 의하여 發熱性試驗, 皮膚刺戟試驗, 溶血反應, 肝毒性 및 腎毒性試驗을 실시하였다.

사람이나 動物에서 發熱反應을 일으키는 發熱因子는 endotoxin, chemicals, particulated material 등이 있으며, 이러한 物質들의 發熱反應으로 因하여 高熱, 淋巴球의 移動, 補體結合, histamine 遊離, 血管 透過性的 變更 등을 惹起시킨다.⁷¹⁾ 發熱性 物質은 이러한 理由로 注射用 醫藥品에서 安全性에 대한 많은 問題가 提起되어, 이에 대한 評價 方法으로 rabbit pyrogen test가 開發되었으며,⁷⁵⁾ 1942년 미국약전⁷⁴⁾에 처음으로 試驗方法이 規定된 이래 國內에서도 대한약전^{29, 64)}등에서도 이에 대한 規定을 하고 있다.

發熱性物質에 대한 感受性은 사람, 토끼에서 높고, 개나 침팬지에서는 낮아 토끼를 使用하도록 하고 있으며, 또한 토끼 3마리의 反應의 合計가 1.3℃ 以下이면 發熱性物質試驗에서 陰性, 2.5℃ 以上이면 陽性으로 判定하고, 中間이면 反復試驗하여 累積動物 6마리의 合計가 3.0℃ 以下이면 陰性, 4.2℃ 以上이면 陽性, 中間이면 反復하여 累積動物 9마리의 合計가 5.0℃ 未滿이면 陰性, 5.0℃ 以上이면 陽性的 評價를 하도록 規定하고 있다.

五種藥鍼液 投與前의 體溫에 比하여 最高 0.5℃ 以下였으며, 最高上昇溫度 合計도 1.1℃ 以下로 모두 陰性으로 判定되므로 五種藥鍼液은 發熱性 物質이 아닌 것으로 判定되었다.

局所毒性試驗은 皮膚 또는 粘膜에 直接 適用되거나 直接 適用하지 않더라도 接觸을 誘發하기 쉬운 의약품들의 皮膚 및 粘膜을 통한 毒性을 檢討하는 試驗으로, 皮膚刺戟試驗과 眼粘膜刺戟試驗^{5, 65)}이 있는데 本 實驗에서는 皮膚刺戟試驗만 實施하였다.

皮膚는 表皮, 眞皮, 皮下組織으로 構成되어 있으며 身體 全體를 덮어 外部로 부터의 化學物質, 機械的 損傷 및 熱에 대한 1차적 防禦組織이다. 眞皮는 皮囊, 皮脂腺, 汗腺, 血管, 神經終末 등이 있는 1차적 結合組織으로 物質의 浸透經路가 되어 皮膚 適用物質의 局所 效果 및 全身 毒性을 發生시킬 수 있다^{16, 64, 72)}.

皮膚刺戟이 觀察되는 共通의 症狀은 血管擴張과 發熱, 發赤, 疼痛, 浮腫 등이나 發赤과 浮腫이 가장 特徵的인 症狀이다^{16, 65)}. 傷處가 深하면 細胞壞死를 招來하기도 하여 細胞再生이 不可能하게 되기도 하나 皮膚刺戟試驗時 發赤과 浮腫의 程度가 評價의 基準이 된다⁵⁾. 皮膚刺戟試驗을 위하여 의약품 등의 독성시험기준⁵⁾에 準하여 頸背部 두 곳에 五種藥鍼液 1ml/rabbit (0.5ml/site)로 經피 適用하고 24시간째 및 72시간째에 皮膚反應을 觀察하여 본 결과 홍반 및 痂皮, 부종 등의 皮膚刺戟反應은 나타나지 않았다. 또한 이상과 같은 皮膚反應의 結果를 評價하기 위하여 피부 1차 자극을(P.I.I.)을 算出하여 본 結果, 0으로 皮膚에 對한 刺戟이 전혀 없는 것으로 나타나 오중약침액에 起因한 피부 1차자극에 대한 安定性은 높은 것으로 나타났다.

溶血反應은 外因性 抗原에 對한 過敏性 反應中的 하나인 細胞毒性反應으로, 몇몇 物質은 赤血球溶血을 일으켜 免疫性 溶血性 貧血 등을 誘發

시킴으로 血液毒性을 評價하게 된다^{37,46)}. 본 실험에서는 五種藥鍼液을 投與後 心臟採血後 광학 현미경상 赤血球를 觀察하였으나 破壞된 赤血球 形態를 發見할 수 없었으며 흡광도를 測定한 結果 OK藥鍼群, I藥鍼群과 HO藥鍼群은 각각 유의성 있는 變化를 나타내어 血液毒性을 의심할 수 없었으나, V藥鍼群과 B藥鍼群은 對照群에 比하여 흡광도가 減少하였으나 유의성은 나타나지 않았다.

化學物質에 의한 肝損傷은 100년이상 毒性學的으로 問題시 되고 있다. 특히 肝損傷은 單一存在單位가 아니며 化學物質의 露出期間에 따른 것으로 急性 露出後에는 通商 肝細胞內的 脂肪蓄積, 細胞壞死나 肝膽汁異常 등이 나타나며 慢性 露出後에는 肝硬變이나 腫瘍 등이 나타난다⁵⁴⁾. 본 實驗에서는 肝損傷의 診斷指標로 使用되는 GPT, GOT, ALP, Cholinesterase^{45,54)} 등의 血漿 活性도를 測定하여 五種藥鍼液의 肝毒性을 觀察한 結果 모든 藥鍼液에서 肝毒性을 疑心할 수 없었다.

腎臟은 全身의인 代謝機能에 影響을 미치는 hormone을 生成하는 主臟器이다. Erythropoietin은 赤血球 生成을 刺戟하며 比較的 非活性인 25-hydroxyvitamine D₃는 腎臟에서 活性型인 1,25-dihydroxyvitamine D₃로 代謝된다. 또한 Angiotension과 aldosterone을 形成시키는 renin은 腎臟에서 生成된다. 最近에는 腎臟에서 血管興奮性的 prostaglandin과 kinin類가 生成됨이 밝혀졌다. 腎臟에 미치는 毒性學的 損傷은 이러한 모든 機能에 影響을 미칠 수 있다. 毒性學的인 損傷에 따른 一般의인 結果는 老廢物의 排泄減少와 BUN이나 血漿 creatinine이 增

加하는 것이다. 排泄機能이 腎毒素에 의해서만 影響을 받는 것은 아니지만 腎毒性의 指標로서 BUN과 血漿 creatinine을 利用하는 理由는 測定이 빠르고 信賴할 수 있기 때문이다. 本 實驗에서는 腎毒性의 診斷指標로 使用되는 血漿 creatinine, BUN^{45,64)} 등을 測定하여 五種藥鍼液의 腎毒性을 觀察한 結果 모든 藥鍼液에서 腎毒性을 疑心할 수 없었다.

以上과 같은 實驗 成績으로 보아 五種藥鍼液은 發熱性試驗과 皮膚刺戟試驗, 肝毒性 및 腎毒性試驗上 異常所見이 發見되지 않았으나, 溶血反應의 境遇 一部 藥鍼液에서만 溶血反應을 疑心할 수 있으므로 向後 이에 對한 研究와 細胞毒性 및 抗原性試驗이 必要할 것으로 思慮된다.

IV. 結 論

藥鍼學會에서 提供한 五種 藥鍼液(藥鍼液의 名稱 : V,OK,I,HO,B)의 安全性 評價를 위하여 의약품안전성 관리기준에 따라 發熱性試驗, 皮膚刺戟試驗은 토끼, 溶血反應은 마우스, 肝毒性和 腎毒性試驗은 랫드를 實驗動物로 하여 實施한 結果 다음과 같은 結果를 얻었다.

1. 五種藥鍼液은 發熱性 物質이 아닌 것으로 判定되었다.
2. 五種藥鍼液은 皮膚刺戟症狀를 나타내지 않았다.
3. 五種藥鍼液은 肝毒性和 腎毒性을 나타내지 않았다.
4. 一部 藥鍼液에서 血液毒性인 溶血反應을 관찰할 수 있었다.

參 考 文 獻

1. 姜成吉, 李惠貞 : 인삼수침액의 제제방법에 따른 안전도 검사 및 규격화 연구, 대한한의학회지 15(1):282-305, 1994.
2. 姜成吉, 崔容泰 : 大戟水鍼이 鎮痛 및 수은 中毒에 미치는 影響에 관한 研究, 慶熙韓醫大論文集 5:1-18, 1982.
3. 康秀一, 崔容泰 : 穴位別 草烏水鍼刺戟이 흰쥐의 Adjuvant關節炎에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集 13:203-271, 1990.
4. 高敬錫, 安秉哲, 姜成吉 : 人蔘水鍼이 MTX를 投與한 생쥐의 免疫反應에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集 11:37-53, 1988.
5. 국립보건안전연구원 : 의약품등의 독성試驗기준, 국립안전연구원예규 10호, 1988.
6. 국립보건안전연구원 : 의약품등의 안전성 유효성 검토의뢰서 심사에 관한 규정, 국립보건안전원 예규 제23호, 1990.
7. 국립보건원 : 일반독성에 관한 규정, 국립보건원예규 제 222호, 1982.
8. 국립보건원 : 특수독성에 관한 규정, 국립보건원예규 제 267호, 1985.
9. 吉村永星, 姜成吉 : 荏油 및 葫桃油水鍼이 鎮痛效果에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集 10:151-168, 1987.
10. 보건사회부 : 의약품등 제조업 및 제조품목 허가지침, 보건사회부고시 제90-70호, 1990.
11. 金甲成, 姜成吉 : 草龍膽水鍼에 의한 肝機能이 膝關節炎症性 浮腫에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集 10:1127-149, 1987.
12. 金光湖, 金聖洙 : 黃連解毒湯과 溫性瘀血方의 水針 및 經口投與가 鎮痛, 消炎, 解熱作用에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌 15(1):9-25, 1994.
13. 金大洙, 姜成吉 : 三種의 製法에 따른 人蔘水鍼이 MTX를 투여한 생쥐의 免疫反應에 미치는 影響, 慶熙醫學 5(1):97-105, 1989.
14. 金大洙, 姜成吉 : 鹿茸, 人蔘 및 靈芝水鍼이 免疫反應에 미치는 影響, 慶熙醫學 8(2):138-153, 1992.
15. 金秀美, 崔容泰 : 穴位別 木通藥鍼刺戟이 Gentamicin Sulfate로 誘發된 白鼠의 急性腎不全에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集 16:373-397, 1993.
16. 金良垣 : 독성학 - 원리와 試驗방법, 서울, 綠苑出版社, PP.15-57, 271-310, 699-715, 1986.
17. 金榮振, 朴東錫, 姜成吉 : 鹿茸水鍼이 鎮痛效果에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌 4(1):63-74, 1987.
18. 金容奭, 姜成吉 : 人蔘水鍼이 흰쥐의 甲狀腺機能低下에 미치는 影響, 慶熙醫學 6(2):202-210, 1990.
19. 金雄時, 高炯均, 姜成吉 : 水蔘, 白蔘 및 紅蔘水鍼이 Alloxan 糖尿病 흰쥐에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌 6(1):1-13, 1989.
20. 金在圭, 崔容泰 : Ethanol 中毒에 대한 鍼灸 및 人蔘水鍼이 解毒效果에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集 9:1-27, 1986.
21. 金廷彦 : 奇蹟의 藥鍼療法 (1), 서울, 金剛出版社, p.25, pp.99~104, 1987.

22. 金廷彦 : 奇蹟의 藥鍼療法 (2, 3), 서울, 金剛出版社, pp.105~160, 1990.
23. 金泰潤, 姜成吉 : 人蔘水鍼前處置가 發癌豫防에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌 9(2):33-44, 1988.
24. 金炫秀, 李潤浩 : 藥鍼用 丹蔘抽出液의 急性毒性試驗, 眼粘膜刺戟試驗 및 發熱性試驗에 관한 考察, 慶熙韓醫大論文集 16:199-228, 1993.
25. 南相千 : 經絡 (2, 3), 서울, 杏林書院, p.7, pp. 45~49, 1976.
26. 南相千 : 經絡 (4), 서울, 杏林書院, pp. 101~109, 1976.
27. 盧昇奎, 姜成吉 : 防風水鍼이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集 8:157-170, 1985.
28. 盧植, 金在圭, 朴東錫 : 鍼 및 水鍼이 鎮痛效果에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌 9(1):41-52, 1992.
29. 대한공정서협회 : 大韓藥典, 서울, 세문사, pp.1154-1155, 1982.
30. 朴英培, 姜成吉, 崔容泰 : Mouse의 鎮痛效果에 미치는 水鍼療法の 實驗的 研究, 慶熙韓醫大論文集 3:199-203, 1980.
31. 朴正鎬, 李榮帝, 金基鉉 : 藁本水鍼이 疼痛에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌 9(1):293-309, 1992.
32. 朴鐘賢, 高炯均, 金昌煥 : 鹿茸水鍼이 CCl_4 中毒 흰쥐 損傷肝에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集 10:627-624, 1987.
33. 朴快煥, 姜成吉 : 當歸水鍼이 鎮痛效果에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集 7:261-272, 1984.
34. 朴快煥, 朴東錫, 姜成吉 : 天麻水鍼이 抗痙攣效果에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集 11:15-35, 1988.
35. 보건사회부 : 發熱性 物質 試驗法, 생물학적 제재기준 및 試驗방법개정, pp.562-564, 1987.
36. 徐美英, 蔡禹錫 : 葛根水鍼이 抗痙攣, 鎮靜作用에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌 10(1):315-338, 1993.
37. 서울대학교 의과대학 : 혈액학, 서울, 서울대학교 출판부, pp.87-98, 1992.
38. 孫寬永, 朴英培, 姜成吉 : 鍼灸學에서의 鎮痛消炎에 관한 小考, 大韓鍼灸學會誌 10(1):75-101, 1993.
39. 孫鐵薰, 金在圭, 安秉哲 : 濃度別 紅花水鍼刺戟이 흰쥐 뇌부위별 catecholamine 함량에 미치는 影響, 대한침구학회지 9(1):53-69, 1992.
40. 宋春浩, 朴東錫, 姜成吉 : 丹蔘水鍼이 鎮痛 및 血壓降下에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集 8:205-218, 1985.
41. 李東寧, 李潤浩 : 荏油 및 草龍膽水鍼이 흰쥐의 局所組織에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌 8(2):64-65, 1987.
42. 李裁東, 金在圭 : 茵陳水鍼이 DMNA으로 誘發된 흰쥐의 損傷肝에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集, 14:315-332, 1992.
43. 李鐘國, 姜成吉 : 防風水鍼이 高血壓 및 高脂血症에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌 3(1):11-23, 1986.
44. 李宗錫, 高炯均, 金昌煥 : 丹蔘 및 當歸水鍼

- 이 急性失血性貧血을 誘發 시킨 흰쥐의 恢復效果에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集 14:381-396, 1991.
45. 李宗錫, 高炯均, 金昌煥 : 藥鍼用 蜂毒液의 急性毒性에 관한 研究, 大韓鍼灸學會誌 11(1):177-195, 1994
46. 이종순, 이귀녕 : 임상병리과일, 서울, 醫學문화사, pp.186-188, 1026-1027, 1990.
47. 李弼雄, 姜成吉 : 人蔘水鍼이 鎮痛 및 血壓에 미치는 影響, 東洋醫學 11(2):66-75, 1985.
48. 李惠貞, 崔容泰 : Alloxan 糖尿病家兔에 對한 人蔘水鍼의 效果 및 Horseradish Peroxidase의 軸突逆輸性에 관한 研究, 慶熙韓醫大論文集 10:169-187, 1987.
49. 李惠貞 : 降血糖作用에 依據한 種類別 人蔘水鍼의 기스 製法研究, 大韓韓醫學會誌, 13(1):23-40, 1992.
50. 李惠貞 : 種類別 人蔘水鍼의 기스 毒性研究, 大韓鍼灸學會誌 10(1):167-173, 1993.
51. 林夏燮, 姜成吉 : 人蔘水鍼이 抗 알레르기에 미치는 影響, 慶熙醫學 7(1):63-72, 1991.
52. 張逸鎭, 高炯均, 金昌煥 : 天麻와 白蠶蠶水鍼이 鎮痛效果에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集 11:175-182, 1988.
53. 張垓赫, 金慶鎬, 尹鍾和, 金甲成 : 芍藥甘草湯水鍼刺戟이 흰쥐의 鎮痛 및 抗痙攣에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌, 10(1):247-264, 1993.
54. 全國韓醫大肝系內科學教授 : 肝系內科學, 東洋醫學研究院, 서울, P.26, 28, 33, 112, 165, 178, 1992.
55. 曹珣鄉, 朴英培, 李潤浩 : 鹿茸 및 靈芝水鍼의 急性 毒性에 관한 實驗의 研究, 大韓鍼灸學會誌 9(1):71-83, 1992.
56. 車容碩, 金在圭, 崔容泰 : 熊膽, 牛黃 및 向日癸油藥鍼刺戟이 생쥐 皮膚癌의 免疫機能에 미치는 影響, 大韓鍼灸學會誌 10(1):9-19, 1993.
57. 崔道永, 姜成吉 : 鹿茸水鍼이 貧血家兔에 미치는 影響, 慶熙韓醫大 論文集 9:501-516, 1986.
58. 崔文圭, 李潤浩 : 水鍼用 鹿茸抽出液의 安定性 評價에 관한 研究, 慶熙韓醫大論文集 15:203-229, 1993.
59. 崔旼燮, 金昌煥 : 五味子水鍼이 DMNA으로 誘發된 흰쥐의 損傷肝에 미치는 影響, 慶熙韓醫大論文集 15:467-481, 1992.
60. 崔旼燮, 高炯均, 金昌煥 : 鍼灸療法이 免疫機能에 미치는 影響에 관한 考察, 大韓鍼灸學會誌 10(1):61-74, 1993.
61. 崔容泰 外 : 鍼灸學, 서울, 集文堂, PP. 382-384, PP.1457-1458, 1991.
62. 崔容泰, 李潤浩, 姜成吉, 金昌煥, 朴東錫, 安秉哲, 高炯均, 金在圭, 朴英培, 李惠貞, 崔道永 : 數種 藥鍼刺戟이 急性 毒性 및 效能에 미치는 影響, 大韓韓醫學會誌 14(2):106-132, 1993.
63. 崔俊培, 崔道永, 李潤浩 : 藥鍼用當歸抽出液의 皮下 및 筋肉刺戟試驗에 관한 研究, 大韓鍼灸學會誌 10(1):33-49, 1992.

64. 한국약학대학협의회 약전분과회 : 대한약전 제5개정 1,2부 해설, 서울, 문성사, pp. 1211-1212, 1987.
65. 허인회 : 독성학, 서울, 신일상사, pp.153-172, 219-269, 1993.
66. 黃敬愛, 高炯均, 金昌煥 : 人蔘 및 鹿茸水鍼의 時間經過에 따른 免疫效果研究, 慶熙醫學 4(2):150-157, 1988.
67. 王浴生 : 中藥藥理與應用, 北京, 人民衛生出版社, pp.424-434, 1983.
68. 劉建洪, 何冬梅 : 穴位藥物注射療法, 江西省, 江西科學出版社, P.3, 5, 1989.
69. 朱天忠 : 中草藥鍼劑不良反應的防治, 中西醫結合雜誌, 7(3):136-137, 1987.
70. 宇尾野公義 : 日本臨床, 秋季增刊號, P.727, 1976.
71. Cooper, J.F., Levin, J., and Wagner, H.N. : Quantitative comparison of in vitro and in vivo methods for the detection of endotoxin, J. Lab. Clin. Med., 78:138-148, 1980
72. Draize, J.H., Woodard, G., Calvery, H.O. : Methods for the study of irritation and toxicity of substances applied topically to the skin and mucous membrane, J Pharmacol Exp Ther 82:377-390, 1944.
73. Klaassen, Curtis D. : Toxicology-The Basic Science of Poisons(3rd edit.), McMillian publishing company, pp.3-98, 223-242, 1986.
74. The United States of Pharmacopoeial convention : Pyrogen test: Pharmacopoeia of the United States Pharmacopoeial convention Inc., pp.1181-1182, 1985.
75. Seibert, F.B. : Fever-producing substance found in some distilled water, Am. J. Physical., 67:90-104, 1923.