

## 가미홍화탕의 단회 경구 투여 독성 연구

성현제 · 문근아\* · 유충렬\*\* · 윤유식\*\*\*

세명대학교 한의과대학 충주한방병원, \* 한국한의학연구원, \*\* 동신대학교 한의과대학, \*\*\* 교신저자

### Abstract

#### Acute Oral Toxicity Study of Kami-honghwa-tang

Sung Hyunjea, Moon Geunah\*, Yoo Chongryeol\*\*, Yoon Yooosik\*\*\*

Choongju Oriental Hospital, College of Oriental Medicine, Semyung University

Korea Institute of Oriental Medicine

\*\* College of Oriental Medicine, Dongshin University

Corresponding Author

Kami-honghwa-tang(KH-19) is a prescription for reducing the side effect of radiotherapy. In this study, safety of KH-19 was evaluated by GLP guideline of Korea Food and Drug Administration. In acute oral toxicity study on rat, transient inhibition of weight increase was shown, but change in general symptom was not detected. No dead animal was observed up to 5,000 mg/kg in both male and female animals. In acute oral toxicity study on Beagle dog, transient vomiting, diarrhea, anorexia, and weight reduction was observed. However, no dead animal was observed up to 2,000 mg/kg in both male and female animals.

**Key Word** : Acute oral toxicity study, Kami-honghwa-tang, GLP, Rat, Beagle dog

## I. 서론

중양의 치료를 위해서는 수술요법과 더불어 방사선 요법 또는 화학요법이 필수적이거나 암세포에만 선택적으로 작용하는 것이 아니라 정상세포 특히 세포분열이 활발한 조직세포에도 손상을 입히기 때문에, 가장 빈도가 높은 부작용으로 골수조혈장애, 위장장애, 탈모증 등의 부작용을 수반한다<sup>1)</sup>.

조혈기능을 담당하는 골수는 방사선에 가장 민감한 조직으로 이것이 손상될 경우 조혈기능이 감소되어 말초혈액내의 혈액세포가 줄어들게 된다<sup>2)</sup>.

혈허란 일반적으로 혈의 영양 작용이 부족한 것으로 넓은 의미의 전신적 국소적인 영양불량상태에 상당한다. 소화흡수 장애에 의한 혈 생성 부족, 실혈이나 만성 질환 등에 의한 혈의 소모, 순환장애 등에 의한 혈의 공급부족, 기타의 원인으로 발생한다. 영양상태의 저하와 이에 따른 뇌, 신경, 근육, 피부 등의 대사이상, 기능 실조 또는 내분비의 실조가 병태의 주인이 되는 것으로 생각된다. 최근에는 암의 화학, 방사선 요법의 부작용의 주요증상으로 혈허가 제시되고 있다<sup>3)</sup>.

가미홍화탕(KH-19)은 화학요법 및 방사선요법에 수반되는 조혈독성 및 기타 부작용을 개선하기 위해 혈을 보하는 한약과 정기를 보할 수 있는 한약 등을 한의학적 원리에 의해 구성한 처방으로 각각의 구성 약재는 숙지황, 당귀, 천궁, 백작약, 산수유, 목단피, 구기자, 홍화, 감초이다.

가미홍화탕은 사물탕이 중요 구성요소가 되어 혈을 보하는 작용에 중점을 두었다. 보혈의 숙지황을 비롯, 당귀, 백작약은 당, 단백, 지질, 비타민 등 풍부한 영양분을 함유, 자양강장의 작용을 하며 전신의 영양상태를 개선하여 신경기능, 내분비기능을 정상화시킨다<sup>4) 5) 6)</sup>. 당귀는 특히 비타민, 니코틴산, 엽산 등을 함유하고 있어 일정한 항빈혈작용을 한다. 활혈의 당귀, 천궁, 홍화

는 혈관확장을 통하여 조직의 영양물 공급과 분배를 강화하고, 정체된 혈액을 제거해서 새로운 혈액이 잘 생겨나도록 도와준다.

또한 산수유는 뇌의 억제과정을 강화, 지한(止汗)시키고 유정(遺精)을 막아 정(精)과 체액을 보존하면서 항균, 소염작용도 가지며 화학요법이나 방사선에 의해 감소된 백혈구를 회복시킨다고 한다. 또한 한방적으로 간과 신장을 보해서 혈액을 생겨나도록 돕고 면역기능을 높일 수 있는 약이다. 목단피는 진정, 해열, 항균작용을 가지며, 뇌의 흥분성이나 자율신경계의 흥분을 가라앉히고 혈관 확장에 의해 혈행을 촉진한다<sup>7)</sup>.

그러므로 가미홍화탕은 전체적으로 간장과 신장을 보하고 저하된 혈액의 양을 증가시키고, 골수 조혈작용을 포함한 조혈세포의 기능을 향상시키고 면역기능을 높인다. 그리고 자양강장, 이화작용항진의 억제, 뇌의 흥분성저하, 내분비기능의 조정, 자율신경조정 등의 효과가 있어서 항암치료로 저하된 체력의 회복과 원기를 되찾는데 도움이 될 수 있다.

가미홍화탕은 소규모 임상에 적용하여서 좋은 결과를 낸 사례가 있다<sup>8)</sup>.

그러나 보다 널리 임상에 적용하기 하여서는 약제의 안전성을 검증할 필요가 있으므로 식품의약품안전청 지침에 따른 안전성 시험을 수행하였다.

## II. 연구방법

### 1. 시제품의 제작

가미홍화탕(KH-19) 연조엑스 시제품의 제작은 최종 제품생산에 용이하게 적용할 수 있도록 (주)대한뉴팜 공장에서 수행되었다.

숙지황(약전규격, 중국산) 133g, 당귀(약전규격, 국

산) 100g, 천궁(약전규격, 중국산) 100g, 작약(약전규격, 국산) 100g, 산수유(약전규격, 중국산) 67g, 목단피(약전규격, 중국산) 33g, 구기자(약전규격, 중국산) 33g, 홍화(약전규격, 중국산) 13g, 감초(약전규격, 중국산) 20g을 정제수 5400 mL를 가하여 95℃의 온도에서 환류추출기를 이용하여 6시간 가운 추출한 다음 200

메쉬채로 여과하여 75℃에서 진공 농축기를 이용하여 연조 엑스를 얻었다. 이 추출 및 농축방법을 10회 반복하여 추출액을 모아 혼합하였다.

연조엑스의 고형분함량은 53.24%이었고, 건조엑스로서의 수득율은 25.01% 이었다. 생산된 시제품의 특징은 Table 1과 같다.

Table 1. KH-19 연조엑스의 특성

시험항목	기준 및 결과	비고
성상	갈색의 연조엑스	
확인시험	식약청 고시 제 1998-127호에 따라 수행하였을 때 적합	
건조감량	46.76%	
미생물	세균 105개 이하/g 진균 105개 이하/g 특정세균 불검출	
잔류농약	BHC : 0.2 ppm 이하 DDT: 0.1 ppm 이하 Aldrin, Dieldrin, Endrin : 0.01 ppm 이하	
중금속	30 ppm 이하	
고형분	53.24%	
수득율	25.01%	

## 2. 안전성 시험

본 시험은 식품의약품안전청 고시 제 1999-61호 (1999년 12월 22일) '의약품등의 독성시험기준'과 식품의약품안전청 고시 제 2000-63호 (2000년 12월 11일) '비임상시험관리기준'을 참조하여 실시하였다.

### 1) 랫드를 이용한 단회 경구투여 독성시험

#### 가) 시험계

7주령된 SD(Sprague-Dawley) 계통의 특정병원균

부재(SPF) 랫드를 (주)샘타코(BIO KOREA: 경기도 오산시 서량동 77-1)에서 암수 각각 32마리씩 구입하였다. 입수시 체중은 수컷 226.52g ~ 237.42g, 암컷 174.21g ~ 184.92g 사이였다. 1주간의 적응기를 둔 다음 수컷 260.52g ~ 276.15g, 암컷 185.73g ~ 205.36g의 체중의 SD 랫드를 각각 15마리씩 실험에 투입하였다.

본 시험에 사용된 랫드는 독성시험에 적당한 실험동물로서 일반독성시험에 널리 사용되고 있다. 또한 본 계통의 랫드는 풍부한 시험기초자료가 축적되어 있어서, 시험결과를 해석하고 평가할 때에 이러한 자료를

이용하는 것이 가능하기 때문에 사용하게 되었다. 입수 시 공급처에서 제공한 시험계의 병원체 검사 성적서를 참고로 하여 입수동물의 검수검역을 실시하였으며 동물 입수 후 7일간 시험을 실시하는 동물실내에서 순화시켰다. 순화기간 중 일반증상을 관찰하여 건강한 동물만을 시험에 제공하였다.

나) 사육환경

본 시험은 온도  $23 \pm 3^\circ\text{C}$ , 상대습도  $55 \pm 15\%$ , 환기횟수 10~20회/hr., 조명시간 12시간(오전 8시~오후 8시) 및 조도 150~300 Lux로 설정된 주식회사 케온의 전임상연구센터 제 1 동물사육구역의 5 호실에서 수행되었다. 시험자들은 모두 고압증기멸균( $121^\circ\text{C}$ , 20분)된 작업복과 보호장구를 착용하였다. 시험기간 중 동물실의 온·습도는 컴퓨터 시스템을 이용한 자동 온·습도측정기에 의하여 매 시간마다 측정되었으며, 환기횟수 및 조도 등의 환경조건은 정기적으로 측정되었다. 시험기간 중 투여 후 6일째부터 7일째까지 기기의 오작동으로 인한 9시간 동안의 온도의 이탈( $26.2 \sim 26.6^\circ\text{C}$ )이 있었으나 본 시험의 결과에 나쁜 영향을 줄만한 환경의 이상으로는 생각되지 않았다. 동물은 스테인레스제 망 사육상자( $215\text{W} \times 360\text{L} \times 200\text{Hmm}$ )에 5 마리씩 사육하였다. 사육상자는 시험번호 및 동물번호를 기입한 개체식별카드를 부착하여 식별하였다. 사료는 방사선조사로 멸균된 실험동물용 고형사료 (Harlan, 미국)

를 급이기를 이용하여 자유섭취 시켰다. 사료의 오염물질 분석은 생산자측의 분석자료를 이용하였다(첨부자료 No 4). 물은 지하수를 자외선 살균기 및 미세여과장치로 소독한 후 물병을 이용하여 자유섭취 시켰다. 물의 품질관리는 경기도지방 보건환경연구원에 의뢰하여 분석한 자료를 이용하였다(첨부자료 No 5). 이들 검사 결과, 시험의 성적에 나쁜 영향을 줄만한 이상은 관찰되지 않았다.

다)투여량 및 시험군의 구성

본 시험물질의 임상예정용량( $300\text{mg/kg}$ ) 및 예비시험을 근거로 설치류에서의 고전적인 단회 경구투여 한계용량으로 사용되는  $5,000\text{mg/kg}$ 을 최고용량으로 하고 그 다음 용량으로 현재 많이 사용되는  $2,000\text{mg/kg}$ 과 부형제 대조군을 설정하였다. 시험군의 구성은 table 2와 같이 하였다. 동물의 군 분리는 다음과 같이 실시하였다. 우선, 순화기간 중 건강하다고 판정된 동물의 체중을 측정후 5g 간격으로 구분하여 각각의 평균체중에 가까운 동물들을 암수 각각 15마리씩을 선택하였다. 이렇게 선택된 암수 각 15마리를 각 군에 5마리씩 균등하게 분배되도록 순위화 한 체중을 이용하여 무작위 법으로 분배하였다. 동물의 개체식별은 무수 에탄올에 용해된 포화 피크리산을 이용한 피모 색소표식법 및 사육상자에 부착된 개체 식별카드 표시법으로 실시하였다.

Table 2. SD rat 시험군의 구성

군	성별	동물수 (마리)	동물번호	투여액량 (ml/kg)	투여량 (mg/kg)
G(Vehicle Control)	Male	5	1~5	10	0
	Female	5	16~20	10	0
G2	Male	5	6~10	10	2,000
	Female	5	21~25	10	2,000
G3	Male	5	11~15	10	5,000
	Female	5	26~30	10	5,000

라) 시험물질의 투여

시험물질을 측량하여 부형제에 현탁하여 최고용량군(5,000mg/kg)의 시험물질을 조제하였다. 낮은 용량군(2,000mg/kg)의 경우에는 동일한 부형제를 이용하여 희석하는 방법으로 시험물질을 조제하였다. 사람에게서의 적용 예상경로로서 경구투여를 선택하였다. 투여 방법은 동물을 경배부 피부 고정법으로 고정하고 금속제 경구 투여용 존대를 이용하여 위내에 직접 주입하였다. 투여개시 직전의 절식 된 체중을 측정하고 이를 기준으로 투여 액량을 계산하였다. 투여 액량은 10 ml/kg으로 산출하여 1회/일, 투여 당일 오전에 1회 투여하였다.

마) 관찰 및 검사항목

전 동물에 대하여 매일 1회 이상 증상관찰을 실시하였다. 단 투여 당일에는 투여 직후 및 투여 후 6시간까지는 매시간마다 관찰하였다. 모든 동물에 대하여 투여 전, 투여 후 1, 3, 7 및 14일째의 체중을 측정하였다. 계획도살 시까지 생존한 동물들에 대하여는 Ether를 이용하여 마취시킨 후 개복하여 후대동맥을 절단하는 방법으로 방혈치사시켜 육안으로 모든 장기를 검사하였다.

바) 통계학적 방법

동물의 사망이 관찰되지 않아 치사량을 구하는 통계는 사용하지 않았고 체중은 군별 평균 및 표준편차를 구하여 대조 비교하였다.

2) Beagle 견을 이용한 단회 경구투여 독성시험

가) 시험제

중앙 실험동물 주식회사(서울시 서초구)에서 암수 각 5개월령 된 Beagle Dog 7마리씩 입수하였다. 입수

시의 무게는 각각 수컷 6.538 ~ 8.475kg, 암컷 6.191 ~ 8.216kg 였다. 약 9일간의 적응기간 후 각각 체중 수컷 6.564 ~ 9.149kg, 암컷 6.762 ~ 8.321kg의 Beagle Dog 6마리씩을 실험에 투여하였다.

본 시험에 사용될 Beagle Dog은 독성시험에서 많이 사용되는 실험동물 종의 하나로서 풍부한 시험기초자료가 있어서, 시험결과의 해석에 이를 이용할 수 있다. 입수 시 공급처에서 제공한 시험제의 병원체 검사 성적서를 참고로 하여 입수동물의 검수검역을 실시하였다. 동물 입수 후 9 일간 시험을 실시하는 동물실내에서 순화시켰다. 순화기간 중 일반증상을 관찰하여 건강한 동물만을 시험에 제공하였다.

나) 사육환경

본 시험은 온도 23 ± 3℃, 상대습도 55 ± 15%, 환기 횟수 10~20회/hr., 조명시간 12시간(오전 8시~오후 8시) 및 조도 150~300 Lux로 설정된 주식회사 켄온의 전임상연구센터 제 2 동물사육구역의 9 호실에서 수행되었다. 시험자들은 모두 고압증기멸균(121℃, 20분)된 작업복과 보호장구를 착용하였다. 시험기간 중 동물실의 온·습도는 컴퓨터 시스템을 이용한 자동 온·습도측정기에 의하여 매 시간마다 측정되었으며, 환기횟수 및 조도 등의 환경조건은 정기적으로 측정되었다. 시험기간 중에 환경의 이상은 관찰되지 않았다. 동물은 스테인레스제 망 사육상자(900L × 800W × 750H mm)에 순화 및 관찰기간 모두 1마리씩 사육하였다. 사육상자는 시험번호 및 동물번호를 기입한 개체식별카드를 부착하여 식별하였다. 사료는 퓨리나 주식회사로부터 공급 받은 성견용 사료를 하루에 300g씩 급여하였다. 물은 지하수를 자외선 살균기 및 미세여과장치로 소독한 후 자동급수 장치를 이용하여 자유섭취 시켰다.

#### 다) 투여량 및 시험군의 구성

본 시험물질은 숙지황 등의 열수 추출물로서 의뢰자 측에서 제공한 자료에 의하면 단회 투여에 의한 독성이 크지 않을 것으로 판단되었다. 또한 본 시험에 앞서서 실시한 랫드를 이용한 단회투여 독성시험 결과와 군 분리 후 남은 동물에서 2,000 및 5,000mg/kg을 투여한 예비시험결과에서 2,000mg/kg 투여군에서는 특이한 증상이 없었으나 5,000mg/kg 투여군에서 구토가 관찰되었다. 따라서, 아래와 같이 단회 경구투여 한계량<sup>9)</sup>인

2,000mg/kg을 고용량군으로 하고 공비를 2로 하여 아래로 2개의 용량군을 추가하였다. 시험군의 구성은 Table 3과 같다. 동물의 군분리는 다음과 같이 실시하였다. 암수 각각 체중을 측정하고 순위화 한 후 이를 평균 체중이 고르게 분포하도록 군 분리를 실시하였다. 동물의 개체식별은 컷바퀴의 안쪽에 유성펜을 이용하여 동물번호를 기재하고 사육상자 밖에 개체식별카드를 부착하였고 사용동물실의 입구에는 시험번호 등을 표시한 동물실사용기록지를 부착하였다.

Table 3. Beagle Dog 시험군의 구성

군	성별	동물수 (마리)	동물번호	투여액량 (ml/kg)	투여량 (mg/kg)
G1	Male	2	1~2	0.94	500
	Female	2	7~8	0.94	500
G2	Male	2	3~4	1.88	1,000
	Female	2	9~10	1.88	1,000
G3	Male	2	5~6	3.76	2,000
	Female	2	11~12	3.76	2,000

#### 라) 시험물질의 투여

시험물질의 제조는 시험물질이 연조 액스로서 부형제를 사용하지 않고 그대로 투여하였기 때문에 별도의 조제는 실시하지 않았다. 투여경로는 사람에서의 적용 예상경로로서 경구투여를 선택하였는데, 투여 전에 하룻밤 절식시킨 후 경구투여용 카테터를 이용하여 투여 당일 오전에 1회 위내에 강제 주입하였다. 투여개시 직전의 절식된 체중을 측정하고 이를 기준으로 투여 액량을 계산하였다. 투여액량의 산출은 본 시험물질의 고형분 함량이 53.24%라는 시험성적서를 참조하여 결정하였다.

#### 마) 관찰 및 검사항목

전 동물에 대하여 매일 1회 이상 증상관찰을 실시하였다. 단 투여 당일에는 투여직후 및 이후 6시간까지 매시간 마다 관찰하였다. 모든 동물에 대하여 투여 전, 투여 후 1, 3, 7 및 14일째의 체중을 측정하였다. 시험도중에 사망동물이 발생하면 발견 즉시 부검하여 내부장기의 부검소견을 관찰한다. 계획도살 시까지 생존한 동물들에 대하여는 펜토바비탈을 이용하여 심취한 후 액와동정맥을 절단하여 방혈 치사시킨 후 부검하여 모든 장기에 대한 육안적인 부검소견을 관찰하였다.

#### 바) 통계학적 방법

평균과 표준편차를 구하여 군간의 체중을 비교하였다.

### Ⅲ. 결과 및 고찰

#### 1. 랫드를 이용한 단회 경구투여 독성시험

##### 가) 사망동물 및 최소치사량

모든 시험군에서 본 시험물질 투여 이후 사망동물은 관찰되지 않았다. 따라서 본 시험물질의 최소치사량 (MLD)은 암수 모두에서 5,000mg/kg을 상회하는 것으로 관찰되었다(Table 4).

Table 4. SD rat의 최소 치사량

DOSE (mg/kg)	No.DEAD/ No.DOSED	NUMBER OF DEATH															MLD* Value		
		DAYS AFTER DOSING																	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14			
0	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	>5,000
2,000	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
5,000	0/10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

\* : MLD: Minimum lethal dose

##### 나) 일반증상

모든 시험군에서 본 시험물질의 투여와 관련된 증상은

투여당일은 물론 투여 이후의 전 관찰기간 동안 관찰되지 않았다(Table 5).

Table 5. SD rat의 일반증상

Day	SIGN OBSERVED	DOSE LEVEL (mg/kg)		
		0	2,000	5,000
0	Appears normal	10/10*	10/10	10/10
1	Appears normal	10/10	10/10	10/10
2	Appears normal	10/10	10/10	10/10
3	Appears normal	10/10	10/10	10/10
4	Appears normal	10/10	10/10	10/10
5	Appears normal	10/10	10/10	10/10
6	Appears normal	10/10	10/10	10/10
7	Appears normal	10/10	10/10	10/10
8	Appears normal	10/10	10/10	10/10
9	Appears normal	10/10	10/10	10/10
10	Appears normal	10/10	10/10	10/10
11	Appears normal	10/10	10/10	10/10
12	Appears normal	10/10	10/10	10/10
13	Appears normal	10/10	10/10	10/10
14	Appears normal	10/10	10/10	10/10

\* : Number of animals with the sign/Number of animals examined

## 다) 체중변화

투여 3일 후 암수 시험물질 투여군 전례 및 암컷 부형제 투여군 2례에서 체중증가의 억제가 일시적으로 관

찰되었으나 7일째부터는 모두 정상적인 성장이 관찰되었다(Table 6).

Table 6. SD rat의 체중변화

Dose (mg/kg)	0day	1day	3day	7day	14day
male					
0	265.11 ± 2.3*	279.39 ± 2.99	286.57 ± 2.73	325.07 ± 4.74	379.89 ± 10.61
2,000	268.27 ± 2.61	288.03 ± 2.71	286.02 ± 2.15	321.88 ± 3.53	365.34 ± 6.27
5,000	268.07 ± 2.85	288.26 ± 2.84	287.33 ± 2.42	322.61 ± 2.97	362.94 ± 4.00
Female					
0	196.66 ± 3.06	209.39 ± 3.46	208.29 ± 3.89	230.41 ± 6.71	250.25 ± 6.11
2,000	193.07 ± 2.15	210.17 ± 2.04	205.16 ± 0.36	223.27 ± 2.49	248.08 ± 2.47
5,000	196.87 ± 3.35	210.53 ± 3.03	207.00 ± 2.78	223.20 ± 4.34	250.68 ± 5.48

\* Mean ± SE

## 라) 부검조건

부검조건에서 본 시험물질의 투여와 관련된 특이 변화는 관찰되지 않았다. 단, 폐의 암적색 반점(Dark red spots)이 수컷의 경우 2,000mg/kg 투여군 및 5,000mg/kg 투여군에서 각 1례씩 관찰되었다. 암컷에서는 부형제 투여군에서 3례, 2,000mg/kg 투여군에서 1례에서 관찰되었다.

## 마) 고찰 및 결론

본 시험물질인 KH-19는 천연물 유래로 구강투여가 예정인 물질이다.

본 시험은 KH-19의 단회 경구투여에 의한 독성을 조사하기 위한 것으로 암수 공히 5 마리씩의 Sprague-Dawley(SD) 계통 랫드에 시험물질 2,000mg/kg 및 5,000mg/kg 투여군과 부형제 투여 대조군을 설정하여 2 주간의 사망률, 일반증상, 체중변화 및 부검조건을 관찰하였다.

본 시험의 결과 사망률 및 일반증상에서 시험물질의

투여에 기인된 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았다. 다만 체중변화에서 암수 모두 시험물질 투여군에서 투여 3일 후 일시적인 체중증가의 억제가 관찰되었으나 투여 7일째부터는 정상적인 성장이 관찰되어 회복성을 보이는 것으로 사료되었다. 암컷 부형제 투여군에서 발견된 투여 3일 후의 일시적인 체중증가의 억제는 우발적인 변화로 생각된다. 부검조건에서 폐의 암적색 반점은 성별, 용량상관성 및 시험물질의 투여와 관련 없이 산발적으로 관찰된 점으로 보아 본 시험물질에 의한 독성학적인 변화는 아닌 것으로 사료되었다.

위의 결과로 보아 KH-19의 랫드에 대한 단회 경구투여 독성시험에서 암수 모두에서 일시적인 체중증가의 억제는 보였으나 일반증상의 변화는 보이지 않았고 사망동물도 관찰되지 않아 최소치사량은 암수 모두 5,000mg/kg을 상회할 것으로 판단되었다.



2. Beagle 견을 이용한 단회경구투여 독성시험

서 최소치사량은 2,000mg/kg을 상회하는 것으로 관찰되었다(Table 7).

가) 사망동물 및 최소치사량(Minimum lethal dose) 전 시험기간 동안 사망동물은 관찰되지 않았다. 따라

Table 7. Beagle Dog의 최소 치사량

DOSE (mg/kg)	No.DEAD/ No.DOSED	NUMBER OF DEATH															MLD* Value
		DAYS AFTER DOSING															
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
500	0/7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
1,000	0/7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
2,000	0/7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2,000 ↑

\*MLD : Minimum lethal dose

나) 일반증상

일반증상에서 수컷의 경우 투여 다음 날 모든 용량군에서 설사가 관찰되었다. 투여 당일에는 1,000mg/kg 및 2,000mg/kg 투여군에서 투여 직후 및 1-3시간째 사이에 구토(vomiting)증세를 보였다. 수컷 1,000mg/kg 투여군의 1마리에서는 투여후 2일째 및 12일째에도 구토가 관찰되었다. 암컷의 경우 1,000mg/kg 및 2,000mg/kg 투여군에서 각각 1마리가 투여 당일에 설사(diarrhea) 증상을 보였다. 1,000mg/kg 투여군에서 1마리가 투여후 2일째 구토증세, 2,000mg/kg 투여군에서 1마리가 투여 직후 및 투여후 4시간째에 구토증세를 보였다. 또한 암컷 500mg/kg 용량군에서 13일차, 1,000mg/kg 용량군에서 3일차, 9일차, 10일차에서 식욕부진으로 인해 사료를 남겼으나(anorexia) 용량상관

성이 없는 우발적인 변화였다(Table 8).

다) 체중변화

체중변화에서는 수컷의 경우 2,000mg/kg 투여군에서 평균체중이 투여후 1일째에 감소가 관찰되었다. 500 및 1,000mg/kg 투여군에서는 각각 1마리에서 경미한 체중의 감소가 관찰되었으나 평균체중의 경우에는 증가하였다. 암컷의 경우 1,000mg/kg에서 1마리가 투여후 3일째 체중증가억제가, 2,000mg/kg에서 1마리가 투여 다음날 체중감소가 관찰되어 평균체중의 감소가 관찰되었다. 평균체중을 보면 암수 모두 2,000mg/kg 투여군에서 투여후 1일째에 일시적인 체중증가억제가 관찰되었다(Table 9).

Table 8. Beagle Dog의 일반증상

Day	SIGN OBSERVED	DOSE LEVEL (mg/kg)		
		0	2,000	5,000
0	Appears normal	3/4*	1/4	2/4
	Vomiting	0/4	0/4	2/4
	Diarrhea	1/4	3/4	2/4
1	Appears normal	3/4	4/4	3/4
	Diarrhea	1/4	0/4	1/4
2	Appears normal	4/4	2/4	4/4
	Vomiting	0/4	2/4	0/4
3	Appears normal	4/4	3/4	4/4
	Anorexia	0/4	1/4	0/4
4	Appears normal	4/4	4/4	4/4
5	Appears normal	4/4	4/4	4/4
6	Appears normal	4/4	4/4	4/4
7	Appears normal	4/4	4/4	4/4
8	Appears normal	4/4	3/4	4/4
9	Appears normal	4/4	3/4	2/4
	Anorexia	0/4	1/4	2/4
10	Appears normal	4/4	3/4	0/4
	Anorexia	0/4	4/1	2/4
11	Appears normal	4/4	4/4	4/4
12	Appears normal	4/4	3/4	4/4
	Vomiting	0/4	1/4	0/4
13	Appears normal	2/4	4/4	4/4
	Anorexia	2/4	0/4	0/4
14	Appears normal	4/4	4/4	4/4

\* Number of animals with the sign/Number of animals examined

Table 9. Beagle Dog의 체중변화

Dose (mg/kg)	0day	1day	3day	7day	14day
male					
500	7.86 ± 1.29*	7.87 ± 1.14	8.02 ± 1.26	8.26 ± 1.23	8.67 ± 1.33
1,000	8.22 ± 0.88	8.30 ± 1.01	8.47 ± 0.89	8.74 ± 0.91	8.97 ± 0.85
2,000	8.32 ± 0.55	8.29 ± 0.29	8.38 ± 0.32	8.72 ± 0.23	9.01 ± 0.16
Female					
500	7.49 ± 0.72	7.75 ± 0.73	7.92 ± 0.78	8.07 ± 0.78	8.23 ± 0.80
1,000	7.65 ± 0.67	7.69 ± 0.69	7.71 ± 0.78	8.14 ± 0.59	8.41 ± 0.68
2,000	7.92 ± 0.24	7.90 ± 0.18	8.00 ± 0.10	8.26 ± 0.01	8.56 ± 0.14

\* Mean ± SE

라) 부검조건

부검조건에서 수컷 1,000mg/kg 투여군의 1마리에서 폐에 전체적으로 홍갈색 반점이 산재되어진 것을 관찰할 수 있었으나 용량의존성이 없는 우발적인 변화였다.

마) 고찰 및 결론

본 시험은 KH-19의 단회 경구투여에 의한 독성을 조사하기 위한 것으로 암수 공히 시험물질 500, 1,000mg/kg 및 2,000mg/kg의 용량으로 각각 2 마리씩의 Beagle dog에 투여하고 2 주간의 사망률, 일반증상, 체중변화 및 부검조건을 관찰하였다.

본 시험의 결과 사망동물은 관찰되지 않았으나 일반증상에서 수컷의 경우 투여 다음날까지 모든 용량군에서 설사가 관찰되었고 암컷에서도 1,000mg/kg 이상의 투여군에서 각 1마리씩 설사가 관찰되어 시험물질의 투여에 의한 변화로 생각되었다. 구토 증상의 경우 암수 모두 1,000mg/kg 이상의 투여군에서 각각 1마리씩 관찰되어 시험물질의 투여에 의한 변화임을 알 수 있었다.

암컷 500mg/kg 용량군에서 13일차, 1,000mg/kg 용량군에서 3일차, 9일차, 10일차에서 사료를 남겼는데 이는 산발적인 변화였고 용량 상관성이 없는 변화로서 시험물질의 투여에 의한 변화로 생각되지 않았다. 체중증가량에서는 수컷의 경우 모든 용량군에서 1마리씩

투여 다음날 체중증가억제가 관찰되었지만 2,000mg/kg 투여군의 1마리를 제외하고는 그 양이 크지 않았고 하루 사이에 이따금 관찰되는 변화로서 시험물질의 투여에 의한 체중의 감소는 아니라고 생각되었다. 2,000mg/kg 투여군의 수컷 1마리의 경우에는 300g 정도가 관찰되어 시험물질의 투여에 의한 변화로 생각되었다. 암컷의 경우 1,000mg/kg에서 1마리가 투여후 3일째 체중증가억제가 있었으나 우발적인 변화로 생각되었다. 또한 2,000mg/kg에서 1마리가 투여 다음날 체중증가억제가 관찰되었으나 적은 양의 변화로서 시험물질의 투여에 의한 감소는 아닌 것으로 판단되었다.

부검조건에서 시험물질의 투여에 기인된 독성학적인 변화는 관찰되지 않았다. 다만 수컷 1,000mg/kg 투여군에서 폐에 전체적으로 홍갈색 반점이 산재되어진 것을 관찰할 수 있었으나 발생 빈도가 낮은 용량상관성이 없는 변화로서 시험물질의 투여에 의한 변화로 보기 어려웠다.

위의 결과로 보아 KH-19의 Beagle dog에 대한 단회 경구투여 독성시험에서는 시험물질 투여에 의한 구토, 설사증상, 식욕부진, 일시적 체중증가억제가 관찰되었으나 사망동물이 관찰되지 않았기에 최소 치사량은 2,000mg/kg을 상회할 것으로 판단되었다.

참 고 문 헌

- 1) 郁仁存 外, 『癩症診治康復350問』, 북경, 金盾出版社, 1989, p. 98~105.
- 2) 윤유식, 양동식, 홍성길, 강봉주, 성진실, 성현제, 『동서의학의 상호보완에 관한 연구 III』, 한국한의학연구원, 2002, pp. 9~16.
- 3) 안희덕, 『사물탕의 항암제 부작용 억제에 관한 실험적 연구』, 동의병리학회지, 1995, p. 341.
- 4) 전국한의과대학 본초학교수, 『본초학』, 영림사, 1998.
- 5) 강소신의학원 편, 『中藥大辭典』, 정담, 1998.
- 6) 육창수 등, 『한국본초학』, 계축문화사, 1981.
- 7) 神戸中醫學研究會, 『天真處方解説』, 성보사, 1995, p. 40, p. 53.
- 8) 윤유식, 홍민영, 성현제, 최일봉, 성진실, 『동서의학의 상호보완에 관한 연구 II』, 한국한의학연구원, 2002, pp. 64~77.
- 9) OECD, 『Acute Oral Toxicity - OECD Fixed Dose Method』, 2002, p. 425.

