대한예방한의학회지 제12권 제1호(2008년 4월)
Kor. J. Oriental Preventive Medical Society 2008 ; 12(1) : 89-102

오적산이 실험동물의 모체에 미치는 생식독성학적 연구†

박해모 · 신헌태 · 이선동*
상지대학교 한의과대학 예방의학교실

Ojeoksan's Toxicological Effects on Pregnant Rats

Hae-Mo Park, Heon-Tae Shin & Sun-dong Lee*
Department.of Preventive Medicine, College of Oriental Medicine, Sangji University,
Woosan-dong, Wonju-si, Kangwon-do, 220-702, Korea

Abstract

Purpose : The experiments was undertaken to evaluate the effects of herbal medicine, *Ojeoksan*, in pregnant rats

Methods : Female Sprague-Dawley rats were orally administered with the *Ojeoksan* at dose of 5mg/kg/day for 20 days. Pregnant rats were sacrificed at 20th day of gestation, and observed internal and reproductive organs. Approximately live fetuses in the 20th day of gestation were randomly selected and fixed in 95% ethanol.

Results : Maternal body weight of *Ojeoksan* treated group has a tendency to increase compared to that of control group. There were no significant difference in internal and reproductive organs. There were no significant changes between two groups in blood chemistry and hematological values. There were no significant changes in number of corpus luteum, implantation, live fetuses and sex ratio. But *Ojeoksan* administered group showed higher delivery rate, early resorption rate than the control group. Also *Ojeoksan* administered group showed higher implantation rate, late resorption rate than the control group.

Conclusion : From these results, it can be concluded that *Ojeoksan* showed no toxicity effects on maternal body weight and number of live fetuses. There were no significant changes in organ weight, hematological data, reproductive organs. We need more precise study to investigate the mechanism of early or late resoption by the herbal medicines such as *Ojeoksan*.

· 접수 : 2008년 3월 12일 · 논문심사 : 2008년 3월 17일 · 채택 : 2008년 3월 24일

* Corresponding author : Sun-dong Lee, Department of Preventive Medicine, School of Oriental Medicine, Sangji University, 660 Woosandong, Wonju, Kangwondo, 20-702, Korea. E-mail : sdlee@sangji.ac.kr
Tel : 82-33-730-0665, Fax : 82-33-738-7825

† 이 논문은 2007년도 상지대학교 교내 연구비 지원에 의한 것임

Key words : *Ojeoksan*, herbal medicine, early resorption rate, late resorption rate, variation, malformation.

I. 서 론

임신 중 약물복용은 태아의 성장발육과 임신유지에 영향을 미쳐서 기형아의 발생원인이 되거나 유조산을 일으킬 위험이 있다. 임신 중에 약물을 복용하는 기회는 비 임신기 여성과 비교해 볼 때 별 차이가 없거나 오히려 임신이라는 생리적인 현상을 경험하면서 더 많은 약물복용의 기회가 있을 수 있다.[1] 최근의 늦은 결혼과 출산연령의 증가는 임신율의 저하와 임신 중에 여러 다른 질환의 이환을 증가시킬 수 있으므로 임신 중 약물 복용의 기회는 점차 증가 될 수 있을 것으로 보인다. 따라서 다음의 두 가지 측면에서 임신 중 약물사용으로 인한 부작용을 경험하게 될 가능성이 존재한다. 첫째는, 아직까지 임신 중 약물의 사용은 태아에 대한 안전성 또는 위해성이 완전히 밝혀진 약물이 드물며, 둘째는, 가임기 여성이 임신한 사실을 모르고 약물을 복용하였거나, 부득이한 사정 혹은 긴급한 치료목적으로 약물을 사용한 후 뒤늦게 병원을 방문하게 되는 경우가 많기 때문이다.[2]

현대의학에서는 대부분의 경구 투여제는 태반을 통과하여 태아에게 영향을 줄 수 있으므로 약물복용이 임산부에게 주는 이점이 태아에 미치는 어떤 영향보다 우선될 경우 투약할 것을 가이드라인에서 제시하고 있다.[3] 임신기간에는 임산부의 질환과 복용하는 약물이 직간접적으로 태아에게 영향을 주기 때문에[4], 양방과 한방 모두 각각의 기준이 명확히 설정되어 임신기간중 임산부의 건강관리에 신중해야 한다.

한의학에서는 임신 중 치료상의 주의점과 금기사항을 매우 강조하여 《黃帝內經·素問·六元正紀大論》[5]에서는 "有故無殞 亦無殞也"의 원칙을 제시하고 있다. 즉, 임신 중 환자의 치료에 있어서는 태아에게 영향을 주는 약물의 사용을 피해야 하지만 질병이 있는 경우에는 마땅히 병을 치료해야 한다는 큰 원칙을 제시해 주고 있다. 또한 한약을 임신 중에 사용할 경우 조심해야 할 약물(임신 愼用藥), 임신중 사용을 금하는 약물(임신 禁忌藥), 임신 중에 사용하는 약물(임신 宜用藥)로 구분하여 임신 중 한약 사용의 기준을 제공해 주었다[6]. 따라서 기본적으로 병이 없는 경우에는 약물의 사용을 제한하여야 하지만 병이 있는 경우라면 태아와 모체의 정상적 임신유지를 위해 임신 중 사용 가능한 약물을 선택하여 病情에 따라 安胎와 治病의 원칙을 적절히 적용해야 한다는 것이 임신기간중 한약치료의 원칙이다[7].

임신 중 금기약물에 대해서는 본초강목[8]에 247종이 수록되어 있으며, 陳自明은 임신중 금기약물을 따로 분류하였고[9], 鄭 등[10]은 東醫寶鑑[11] 등 30종의 문헌에서 450종의 임신금기약물이 수록되어 있음을 보고하였고, 裵[12]는 斷産藥物의 性味에 대해 조사하였다.

이러한 문헌조사와 누적된 임상경험을 통해 한약은 이미 생식독성에 대하여 안전성을 확보한 것으로 판단되고 있으나[13,14], 낮은 출산율과 안전성에 대한 인식의 변화는 임신중 복용할 수 있는 한약에 대해 더욱 높은 과학적 검증을 요구하고 있다.

따라서 본 연구에서는 임산부가 한약을 복용하였을 때 임신유지, 태아의 성장 및 분만과

태아의 발생에 대한 영향을 간접적으로 관찰할 목적으로 동물을 대상으로 실험하였다. 또한, 대상약물로는 임산부가 복용할 가능성이 있는 다용처방으로 의료보험 통계연보[15]에서 한의사가 가장 많이 청구하는 오적산을 선정하였으며, 랫드에 오적산을 투여하여 임신, 착상, 유산, 임신유지 및 출산에 이르는 변화를 관찰하였다.

II. 실험재료 및 방법

1. 실험동물

실험동물은 Sprague-Dawley계 랫드 8주령을 한림실험동물연구소로부터 구입하였으며, 1주간의 순화기간을 거쳐서 건강한 동물을 실험에 사용하였다. 사육실은 온도 23±2℃, 상대습도 55±7℃ 이내로 조절하였고, 광 주기는 약 12시간 비율로 인공조명(점등 : 오전 8시, 소등 : 오후 8시)을 적용하였다. 폴리카보네이트 케이지가 사용되었으며, 실험기간동안 펠렛트 사료와 음료로는 증류수를 자유로이 섭취케 하였다.[16,17] 실험기간 동안 사용된 사료의 성분은 Table 1과 같다.

2. 실험방법

1) 임신동물의 획득

임신 랫드를 얻기 위하여 교배 1일전에 수컷 1마리씩을 케이지에 넣고 적응시킨 후, 오후 7~8시에 암컷 2마리를 합사시키고 익일 오전 8시부터 10시까지 질 도말 표본을 제작하여 임신을 확인하였다.[18] 질전(vaginal plug)을 확인하거나, 질내에 정자가 확인된 암컷을 임신동물로 하였으며, 이날을 임신 0일로 하였다. 임신 0일의 체중을 기준으로 군을 분리하였다. 분리된 각 군에게 한약을 임신 1일부터 임신 20일까지 경구투여하였고, 임신 20일에 부검하여 모체의 각 장기를 관찰하고 자궁을 적출하여 관찰하였다.

2) 실험군 배정

실험군 배정은 아래표와 같이 체중을 측정한 후 “ㄹ”자 법에 의해 대조군과 오적산 투여군으로 설정하고 tail-marking법으로 표시하여 각 실험군에 11마리씩 총 22마리를 배정하여 실험하였다.[19]

3) 시험물질 제조 및 투여

시험물질은 오적산 처방 1제 분량을(15일 복

Table 1. Composition of animal feed used in this experiment

Ingredients	%
Crude protein	20.0
Crude fat	3.0
Crude cellulose	10.0
Crude ash	10.0
Calcium	0.6
Phosphorus	0.4
Others	56.0
Total	100.0

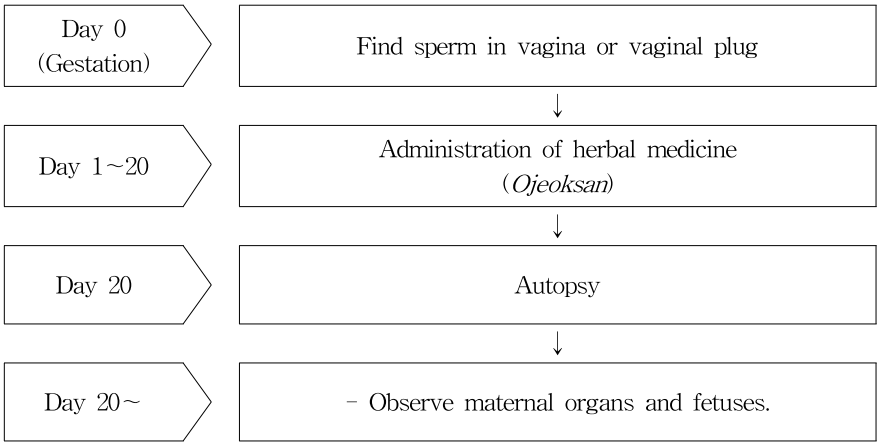

Fig. 1. Schematic diagram depicting the experimental procedure.

Table 2. Experimental design for pregnant rats orally administered herbal medicines

Group	No. of Rats	Dosage (mg/kg body wt.)	Route
Control	11	5	oral
Ojeoksan	11	5	oral
Total	33		

용) 위생적인 1회용 부직포(성분 : 폴리프로필렌, 100%, 제작사 : 유한킴벌리)에 담은 후 이것을 탕제를 조제하기 위한 한약 전기약탕기(미광산업, 한국 2001년 제작, 정격전압 : 220V, 정격소비전력 : 1800W)에 물 5500cc와 함께 100℃ 정도로 2시간을 달인다. 이렇게 최종적으로 추출된 한약 전탕액 3000cc을 실험원액으로 사용하였으며, 인체 1일 투여량(60kg)을 기준으로 실험동물의 체중에 따라 투여하였다. 시험물질은 의뢰자로부터 입수하여 냉장상태로 보관하였고, 투여 30분전에 밀봉 pouch를 개봉하여 실험에 사용하였다.

4) 투여와 체중, 장기중량 측정

임신 기간 동안 투여용량 결정을 위한 체중은 일주일에 두 번 측정하였고, 이를 바탕으로 임신 1일부터 임신 20일까지 경구존데를 사용하여 하루에 한번 한약 5mg/kg을 경구투여하였다.[20] 실험동물은 부검 전에 최종 체중을 측정하고 경추 탈구하여 안락사 시킨 후에 부검하였으며, 방혈치사하게 한 후 모든 장기에 대하여 육안소견을 관찰하였다. 모체의 장기인 간장, 비장, 신장과 생식기관인 자궁의 무게를 측정하였다. 장기 중량은 절대치와 상대적 중량비를 천분율(‰)로 표시하였다.

5) 혈액분석

(1) 혈액학적 검사

모체를 안락사시킨 후 심장 혹은 하대정맥에서 채혈하였다. 혈액은 EDTA-Na로 항응고처리하고 자동혈구계산기(Technicon 사의 H1 system)를 이용하여 백혈구수(White Blood Cell, WBC), 적혈구수(Red Blood Cell, RBC), 혈색

Table 3. Prescription used in the experiment : herbal names, scientific names and doses

Drug names	Scientific Names	Dosage(g) (per cheop)
창 출(蒼 朮)	*Atractylodes japonica Koidzumi*	8.0
마 황(麻 黃)	*Ephedra sinica STAPF.*	4.0
진 피(陳 皮)	*Citrus unshiu Markovich*	4.0
후 박(厚 朴)	*Magnolia officinalis Rehder*	3.2
길 경(桔 梗)	*Platycodon grandiflorum A.DC.*	3.2
지 각(枳 殼)	*Cirus aurantium Linne*	3.2
당 귀(當 歸)	*Angelicae gigas Nakai*	3.2
건 강(乾 薑)	*Zingber officinale Roscoe*	3.2
백작약(白芍藥)	*Paeonia lactiflora Pallas*	3.2
백복령(白茯苓)	*Poria cocos Wolff*	3.2
천 궁(川 芎)	*Cnidium officinale Makino*	2.8
백 지(白 芷)	*Angelica dahyrica Bentham et Hooker*	2.8
반 하(半 夏)	*Pinellia ternata Breitenbach*	2.8
계 피(桂 皮)	*Cinnamonmum cassia Blume*	2.8
감 초(甘 草)	*Glycyrrhiza uralensis Fischer et..De Candolle*	2.4
총 백(葱 白)	*Allium fistulosum L..*	4.0
생 강(生 薑)	*Zingiber officinale Roscoe*	4.0
Total		60.0

소량(Hemoglobin, HGB), 적혈구용적(Packed Cell Volume, 이하PCV), 평균적혈구용적(Mean Corpuscular Volume, 이하MCV), 평균적혈구색소량(Mean Corpuscular Hemoglobin, 이하MCH), 평균적혈구혈색소농도(Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, 이하MCHC), 혈소판수(Platelet, PLT), 임파구(Lymphocyte), 호중구(Neutrophil), 단구(Monocyte), 호산구(Eosinophil), 호염기구(Basophil) 등을 측정하였다.

(2) 혈액생화학적 검사

혈액을 냉장고에 2시간정도 방치한 후 원심분리하여 혈청을 분리하였다. 자동 혈청생화학 분석기(Technicon 사의 RA-XT)를 이용하여 혈청내 Alanine aminotransferase(ALT), Aspartate aminotransferase(AST), Creatinine, Blood Urea Nitrogen(BUN)을 측정하였다.

6) 착상율, 출산율, 초기소실율, 후기소실율, 성비율의 계산

오적산을 20일간 투여한 모체의 난소에서의 황체수와 자궁의 착상된 자리와 그 자리에서의 태자 유무를 확인하여 착상율, 임신율, 초기소실율, 후기소실율 등을 조사하고 차산자의 수컷과 암컷의 수를 파악하여 성비율을 계산한다.

1) Implantation rate(%)

$$= \frac{\text{No. of implantation}}{\text{No. of corpus luteum}} \times 100$$

2) Delivery rate(%)

$$= \frac{\text{No. of live fetuses}}{\text{No. of implantation}} \times 100$$

3) Early resorption rate(%)

$$= \frac{\text{No. of corpus luteum} - \text{No. of implantation}}{\text{No. of corpus luteum}} \times 100$$

4) Late resorption rate(%)

$$= \frac{\text{No. of implantation} - \text{No. of live fetuses}}{\text{No. of implantation}} \times 100$$

5) M/F ratio

$$= \frac{\text{No. of Male}}{\text{No. of Female}} \times 100$$

7) 분석방법

수집된 자료들은 엑셀 프로그램을 이용하여 모체의 장기중량, 임신율, 착상율, 초기소실율, 후기소실율 등을 분석하였고, ANOVA와 t-test를 이용하여 그룹간의 유의성($P<0.05$, $P<0.01$)을 나타내었다.[23)]

IV. 결 과

1. 모체의 체중변화

질전 또는 질내 정자의 유무 확인 방법을 통해 확인된 임신 모체에게 임신 1일부터 20일까지 임신기간동안 오적산을 투여하였다. 투여기간동안 오적산을 투여한 군과 대조군을 살펴본 결과 체중의 변화는 아래 Fig. 2와 같다.

대조군과 오적산을 투여한 군의 체중변화를 비교하였을 때 동일하게 증가하는 결과를 보였다. 임신 1일부터 7일까지 대조군 6.9%, 오적산 투여군 4.6%로 대조군이 조금 높은 증가율을 보였다. 그러나 임신 8일부터 14일까지는 대조군 13.0%, 오적산 투여군 14.9%로 오적산 투여군이 대조군보다 높은 증가율을 보였다. 임신 20일까지는 대조군 26.0%, 오적산 투여군 24.9%로 다시 대조군이 높은 증가율을 보였다. 위와 같이 오적산 투여군이 대조군과 마찬가지로 투여기간동안 점자적으로 증가하였고 오적산 투여에 의한 체중 감소는 볼 수 없었다.

2. 모체의 장기무게

오적산 투여군과 대조군의 모체를 부검한 후 장기를 살펴본 결과 장기들의 절대중량과 상대중량은 Table 4, Table 5와 같다.

각 장기들의 절대 중량을 살펴보면 간에서 대조군(13.6g)이 오적산 투여군(13.2g)보다 조

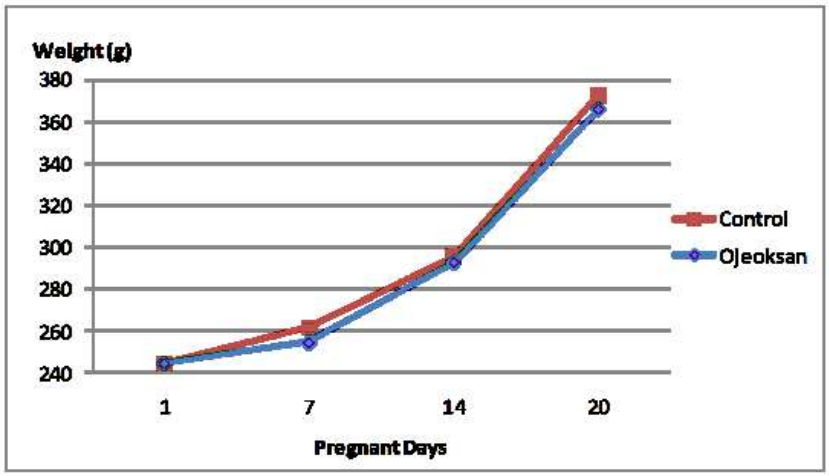

Fig 2. Gain rate of maternal body weight in the treated and control groups.

Table 4. Absolute organs weight in the treated and control groups. mean(g)±SD

Groups	Control	Ojeoksan
Liver	13.6±1.8	13.2±0.9
Spleen	0.6±0.1	0.6±0.1
Kidney(Lt)	0.9±0.1	0.9±0.1
Kidney(Rt)	1.0±0.1	0.9±0.1

Table 5. Relative organs weight in the treated and control groups. mean(g)±SD

Groups (‰B.W)	Control	Ojeoksan
Liver	36.3±3.0	35.5±1.4
Spleen	1.7±0.2	1.7±0.2
Kidney(Lt)	2.5±0.3	2.5±0.2
Kidney(Rt)	2.6±0.2	2.5±0.2

금 높았으나 큰 차이는 없었다. 그리고 유의성은 나타나지 않았다. 비장에서는 대조군과 오적산 투여군이 동일한 유사한(0.6g)결과가 나타났다. 신장에서 좌측신장은 대조군과 오적산 투여군이 유사한(0.9g) 결과가 나타났으나 우측신장은 대조군(1.0g)이 오적산 투여군(0.9g)보다 높은 결과였으나 큰 차이는 없었다.

상대중량을 살펴보면 절대중량과 차이가 없었다. 간에서 대조군(36.3‰)이 오적산 투여군(35.5‰)보다 높았고, 비장에서는 대조군과 오적산 투여군이 유사한 결과(1.7‰)가 나타났다. 신장에서도 좌측신장은 유사한 결과(2.5‰)였으나 우측신장에서는 대조군(2.6‰)이 오적산 투여군(2.5‰)보다 높았으나 큰 차이는 없었다.

3. 혈액분석 결과

1) 혈액학적 검사

대조군과 임신기간동안 오적산을 투여한 모체에서 혈액을 채취한 후 혈액학적 검사를 한 결과는 Table 6과 같다.

백혈구(WBC)는 오적산 투여군($8.6\times10^3/\mu\ell$)이 대조군(8.5×103/㎕)보다 조금 높았으나, 유의적인 차이는 없었다.

적혈구(RBC)는 대조군이(7.4×106/㎕) 오적산 투여군($7.3\times10^6/\mu\ell$)보다 높은 결과를 나타냈으나 유의한 차이는 없었다.

헤모글로빈(HGB)은 오적산 투여군(14.4g/dℓ)이 대조군(14.3g/dℓ)보다 조금 높았다.

충전세포용적(PCV)는 오적산 투여군(45.0%)이 대조군(43.6%)보다 높았다.

평균적혈구용적(MCV)은 대조군(53.0fl)이 오적산 투여군(52.8fl)보다 조금 높았다.

평균적혈구혈색소량(MCH)은 오적산 투여군(20.0pg)이 대조군(19.3pg)보다 높았다.

평균적혈구혈색소농도(MCHC)는 오적산 투여군(39.6g/dℓ)이 대조군(38.0g/dℓ)보다 높았다.

혈소판(PLT)은 대조군($899\times10^3/\mu\ell$)이 오적산 투여군($890\times10^3/\mu\ell$)보다 높은 결과를 나타냈다.

호중구(NEU)는 오적산 투여군($0.52\times10^3/\mu\ell$)이 대조군($0.44\times10^3/\mu\ell$)보다 높은 수준이었으며, 임파구(LYM)에서도 오적산 투여군($1.98\times10^3/\mu\ell$)이 대조군(1.94×103/㎕)보다 높은 결과를 나타냈다. 단구(MON)는 대조군($0.33\times10^3/\mu\ell$)이 오적산 투여군($0.29\times10^3/\mu\ell$)보다 높았고

Table 6. Hematological values in rat orally administered with several herbal medicines during gestational periods

mean(unit)±SD

Groups	Control	Ojeoksan	normal range
WBC ($10^3/\mu\ell$)	8.5±2.55	8.6±2.82	8.6±2.69
RBC ($10^6/\mu\ell$)	7.4±1.61	7.3±1.97	7.27±0.513
HGB (g/dℓ)	14.3±3.15	14.4±4.44	14.3±0.83
PCV (%)	43.6±4.20	45.0±5.93	45±3
MCV (fl)	53.0±5.45	52.8±6.41	52.6±2.27
MCH (pg)	19.3±5.09	20.0±4.60	16.7pg～21.0
MCHC (g/dℓ)	38.0±8.35	39.6±9.81	37.6±1.0
PLT (103/$\mu\ell$)	899±175	890±207	882±116
NEU ($10^3/\mu\ell$)	0.44±0.134	0.52±0.127	·
LYM ($10^3/\mu\ell$)	1.94±0.739	1.98±1.147	·
MON ($10^3/\mu\ell$)	0.33±0.149	0.29±0.125	·
EOSIN ($10^3/\mu\ell$)	0.46±0.204	0.29±0.277	·
BASO ($10^3/\mu\ell$)	0.04±0.035	0.04±0.041	·

RBC : red blood cells
WBC: white blood cells
PCV : packed cell volume;
MVC : mean corpuscular volume
MCH : mean corpuscular hemoglobin
MCHC : mean corpuscular hemoglobin concentration
PLT : platelets
NEU : neutrophils
LYM : lymphocytes
MON : monocytes
EOSIN : eosinophils
BASO : basophils.

호산구(EOSIN)는 대조군($0.46\times10^3/\mu\ell$)이 오적산($0.29\times10^3/\mu\ell$)보다 높았으나 모두 유의한 차이가 없었다. 호염구(BASO)는 대조군과 오적산 투여군이 유사한 결과($0.04\times10^3/\mu\ell$)로 나타났다.

2) 혈액화학적 검사

대조군과 오적산 투여군 모체의 혈액을 채취한 후 ALT, AST, BUN, Creatienine 등의 혈액화학적 검사 결과는 아래 Table 7과 같다.

ALT는 오적산 투여군(46U/ℓ)이 대조군(42U/

Table 7. Blood chemistry values in rat orally administered with several herbal medicines during gestational periods mean(unit)±SD

Groups	Control	*Ojeoksan*	normal range
ALT (U/ℓ)	42±16.4	46±21.3	44±23.9
AST (U/ℓ)	96±34.3	101±48.5	93±30.3
BUN (mg/dℓ)	21±4.9	22±8.0	21±3.9
Creatinine (mg/dℓ)	0.8±0.40	0.8±0.49	0.8±1.0

Table 8. Effects of herbal medicines on finding at caesarean section of dams mean(n)±SD

Groups	Control	*Ojeoksan*
No. pregnant animal	11	11
Corpus luteum	13.1±2.2	13.4±1.3
Implantation	12.0±3.8	13.2±1.6
No. live fetus	11.5±3.8	12.5±1.6
Implantation rate	90.3±20.4	98.4±3.5
Delivery rate	96.4±5.6	94.6±5.8
Early resorption rate	9.7±20.4	1.6±3.5
Late resorption rate	3.6±5.6	5.4±5.8
M/F ratio	0.87	0.83
Male/Female	59/68	62/75

ℓ)보다 높은 결과를 나타냈다.

AST에서도 오적산 투여군(101U/ℓ)이 대조군(96U/ℓ)보다 높은 결과를 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

BUN은 오적산 투여군(22mg/dℓ)이 대조군(21mg/dℓ)보다 높았으나 유의한 차이를 보이지 않았다.

Creatinine는 대조군과 오적산 투여군이 유사한 결과(0.8mg/dℓ)를 보였다.

4) 모체기능에 관한 지표

대조군과 오적산 투여군의 모체 내 자궁 양쪽 끝 난소에서의 황체수, 자궁내 착상된 수 그리고 그 착상된 자리에서의 태자 생존 유무를 확인하여 착상율, 임신율, 초기소실율, 후기소실율, 성비 등은 Table 8과 같다.

황체수에서는 오적산 투여군(13.4)이 대조군(13.1)보다 조금 높은 수준이었으나 큰 차이는 없었다. 착상수에서도 오적산 투여군(13.2)이 대조군(12.0)보다 높은 결과를 보였으나 유의적인 차이는 없었다. 생존태자수를 살펴보면 오적산 투여군(12.5)이 대조군(11.5)보다 평균적으로 생존한 태자수가 많았다.

착상율을 살펴보았을 때 오적산 투여군(98.4%)이 대조군(90.3%)보다 높은 수준을 보였으나 임신율에서는 대조군(96.4%)이 오적산 투여군

(94.6%)보다 높은 결과를 나타내었다. 그러나 모두 유의적인 차이는 없었다.

또, 초기소실율에서는 대조군(9.7%)이 오적산 투여군(1.6%)보다 높은 결과를 나타냈으나 후기소실율에서는 오적산 투여군(5.4%)이 대조군(3.6%)보다 높은 결과를 나타냈다. 그러나 유의성은 나타나지 않았다.

성비에서는 대조군(0.87)과 오적산 투여군(0.83) 모두 수컷보다 암컷이 더 많았다.

V. 고 찰

최근 임신 중 한약복용과 관련한 연구보고[25]에서는 보완대체의학에 대한 관심의 증가로 인해 전 세계적으로 한약을 복용하는 사람들이 증가하고 있고, 그 원인으로는 양약에 비해 한약을 좀더 안전하게 생각하고 있다는 점을 지적하였다.

또한 WHO에 의하면 전세계 인구의 65~85%가 그들의 1차보건의료로 사용하고 있는 것으로 조사[26]되었으며 미국인을 대상으로 한 조사에서도 응답자의 34%가 전년도에 한가지 이상의 비정통의학(unconventional medicine, 서양의학이외의 의학)을 사용한 것[27]으로 나타났다. 이처럼 전통의학은 세계인들에게 중요한 1차 의료서비스의 역할을 하고 있으며, 이러한 경향은 앞으로 지속될 것으로 예상된다[28].

반면에, 한약의 안전성에 대한 문제제기도 같이 증가하고 있는데, 대표적으로 약인성간손상[29]이나 신장손상[30] 등의 한약과 관련된 문제와 한약재의 중금속 오염[31] 등의 문제로 요약될 수 있다. 임신 중 한약복용의 문제는 국내에서 선천성 기형을 증가시킬 수 있다는 보고[32-35]와 안전하다는 보고[36,37]가 있었으나, 이와 관련된 연구가 충분하지 않다.

세계적으로 생활수준이 향상되어 인간이 섭취하거나 복용하는 식품과 약물에 대한 안전의식이 크게 증가하면서 환경오염과 해외약재의 수입, 정확하지 않은 기원식물의 사용, 그리고 한약재가 포함된 건강식품 및 민간요법의 분별없는 사용 등의 복합적인 원인에 의해 한약의 안전성에 대한 논란이 점차 가중되고 있다[16].

본 연구에서 실험약물로 사용된 오적산은 和劑局方에 처음 수록된 처방으로 發表溫裏, 順氣化痰, 活血消積, 燥濕健脾의 효능을 가지며, 外感風寒과 內傷生冷으로 인한 身熱無汗, 頭痛身疼, 項背拘急, 胸滿惡食, 嘔吐腹痛, 婦女의 血氣不和로 인한 心腹疼痛, 月經不順 등의 寒性증후를 치료한다[38]. 현대적으로는 진통소염작용에 대한 연구[38]가 진행되어 있으며, 한의사에 의해 의료보험 청구상 가장 많이 처방[15]되어지고 있다.

이와 같이 두통, 복통, 월경불순에 사용되는 오적산은 가장 일반적인 처방중 하나로써 임산부에 있어서는 질환치료를 목적으로 의사의 처방에 따라 약물을 복용하게 되는 경우도 있지만, 임신초기에 임신인줄 모르고 약물을 복용할 가능성이 높은 처방이다. 따라서 이에 대한 안전성 평가뿐만 아니라 생식독성의 위해여부를 평가할 필요가 있기 때문에 간접적으로 동물실험을 수행하였다.

1. 체중 및 혈액검사

1) 체중변화 및 장기무게

체중이 240~260g 사이의 암컷 랫드를 수컷과 교배한 후 임신을 확인하여 각 11마리씩 한 실험군으로 하여 임신 1일부터 20일까지 매일 오적산을 1회 5㎖/kg씩 강제 경구투여한 결과 오적산 투여는 임신 랫드의 사료와 물 섭취량, 설사 등 유의할 만한 행동변화 및 질병과 같은 이상증상은 관찰되지 않았다.

체중변화는 반복투여 독성에 있어 가장 특징적으로 나타나는 것 중의 하나로서, 임신 20일째의 체중을 살펴보면 대조군의 평균체중은 373g

이었으며 오적산 투여군은 366g으로 대조군이 오적산 투여군보다 1.9%더 증가함을 보였으나 큰 차이는 없었다. 그리고 임신기간동안 오적산을 투여했을 때 체중의 감소는 관찰되지 않았고, 대조군과 유사한 체중변화를 나타내었으므로 오적산이 체중변화에 영향을 미치지 않았다고 판단된다.

부검하여 간장, 신장, 비장의 무게를 측정하여 비교한 결과 절대중량에서 간은 오적산 투여군이 낮았고, 비장과 좌측신장은 비슷하였으며, 우측 신장은 오적산 투여군이 낮게 관찰되었다. 상대중량에서는 오적산 투여군에서 간장이 낮았으며, 비장과 신장의 경우 절대중량과 유사한 결과를 보였다. 이러한 결과는 유의성을 보이지 않았으며, 부검시에 모든 장기에서 특이병변이나 이상소견이 관찰되지 않은 것으로 볼 때에 개체의 차이일 뿐 약물투여로 인한 결과로 보이지는 않았다.

2) 혈액검사

WBC(백혈구)에서는 오적산 투여군이 대조군보다 조금 높았으나 정상범위에 포함되었으므로 염증반응이나 면역증강 또는 감소 등에 영향을 미치지 않았다고 생각된다.

적혈구 및 적혈구 관련지표[39]인 MCV(평균 적혈구 크기)는 대조군과 차이를 보이지 않았고, MCH(적혈구 내 평균 혈색소 절대량), MCHC (적혈구 내 평균 혈색소 농도)는 오적산 투여군이 높았으나 모두 정상범위에 속하여 임상적인 의미는 없었다. PLT(혈소판), MON(단구), EOSIN(호산구)에서는 오적산 투여군이 낮았고 LYM(림파구), NEU(호중구)에서는 오적산 투여군이 높았으며, BASO(호염기구)에서는 대조군과 유사한 결과가 나타내었다. 역시, 모두 정상범위 이내였으므로 오적산 투여로 인한 혈액학적 변화는 관찰되지 않았다.

혈액화학적 검사에서 AST와 ALT는 오적산 투여군이 높았으나 모두 정상범위에 속하여 큰 의의는 없었다.

BUN의 경우에도 오적산 투여군이 조금 높았으나 유의한 차이를 보이지 않았다.

Creatinine은 오적산 투여군이 대조군과 유사한 결과를 나타내어 역시 특별한 독성반응은 관찰되지 않았다.

이러한 결과는 선행연구[40-42]와 유사한 결과를 보여, 상용량에서 혈액학적 검사소견상의 변화를 보일정도의 독성반응은 일으키지 않는 것으로 보인다.

2. 모체의 생식기능 지표

모체의 생식관련 지표인 황체수, 착상수, 착상율, 임신율, 초기소실율, 후기소실율, 차산자수 또는 성비 등의 지표를 관찰한 결과 황체수, 착상수는 오적산 투여군에서 차이를 보이지 않았다.

초기소실율은 대조군이 높았고, 후기소실율은 오적산 투여군이 높았으나, 이 두 지표에서 유의한 차이는 보이지 않았다.

착상율은 오적산 투여군이 높았고, 임신율은 대조군이 높았으나, 역시 유의한 차이를 보이지 않았다.

선행연구에서 최 등[32]은 선천성 기형아를 분만한 임부중 임신초기(1~12주)에 한약을 섭취한 빈도가 12.6%로 정상대조군에 비해 높았다고 하였으며, 김 등[33]은 선천성 기형아를 분만한 임부가 복용한 약물중 한약이 22례로 가장 높았다고 하였으며, 김 등[34,35]은 몇 몇의 한약이 염색체이상을 일으킬 수 있다고 보고하고 있다. 반면에 이 등[36]은 기형을 유발할 수 있는 기간에 한약을 복용하였음에도 추적조사가 가능했던 사례들 중 85%가 정상 분만을 하였고, 기형의 유발은 없었음을 보고하고 있다.

이상의 결과로 볼 때에 오적산 투여는 임신모체의 체중변화에 큰 영향을 주지 않았으며,

간장기능과 신장기능에도 특별한 독성반응이 나타나지 않았다. 모체 기능에 관한 지표에 있어서도 이상소견이 관찰되지 않은 점으로 미루어 오적산 투여는 랫드의 모체에 독성을 나타내지 않는 것으로 생각된다.

VI. 결 론

임신중 한약복용(오적산)의 안전성을 검증할 목적으로 임신한 실험동물에게 투여했을 때 임신, 착상, 유산, 임신유지 및 출산에 이르는 변화를 관찰한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 모체의 체중변화에서는 부검 전 최종체중은 오적산 투여군이 낮았으나 대조군과 유사한 체중변화를 보였다.

2) 모체의 장기무게에서는 절대중량과 상대중량에서 큰 차이는 없었고 유의성도 나타나지 않았다.

3) 혈액학적 검사에서는 혈소판, 단구, 호산구에서 오적산 투여군이 낮은 결과를 보였다. 혈액생화학적 검사에서는 ALT, AST, BUN에서 오적산 투여군이 높은 결과를 보였으나 모든 혈액검사결과 유의한 결과를 보이지 않았다.

4) 모체 생식기능지표에서 초기소실율과 임신율은 오적산 투여군이 낮았으며, 후기소실율과 착상율에서는 오적산 투여군이 높았으나 유의하지 않았다.

결과적으로 오적산 투여로 인해 실험동물의 모체에 독성반응이 관찰되지 않았다. 하지만, 수정란의 착상과 임신유지에 대한 자세한 연구가 수행됨으로써, 안전성확보를 위한 자료축적이 필요하다고 사료된다.

참고문헌

김경수. 1차 의료에서 임신 중 약물복용에 대한 상담. 가정의학회지. 2003 : 24 ; 11-18

대한산부인과학회, 산과학, 칼빈서적, 서울, 2007. 445-467

오현숙. 임신 중 약물복용 실태. 경북대학교 보건대학원 박사학위논문. 1990.

안정자. 임신 중 모체질환이 태아-신생아에 미치는 영향. 대한산부인과학회지. 1981 ; 24 (10) : 929-946.

배병철. 今釋黃帝內經素問. 成輔社. 서울. 1999.

김철원. 임신중 한약을 투여한 37례의 임상보고. 대한한의학회지, 1998 ; 19(2) : 75-85

羅元愷. 實用中義婦科學, 中國 : 上海科學技術出版社, 1994. 128-129

李時珍. 國譯本草綱目, 杏林出版社, 서울, 1978. 141

陳自明. 婦人良方大全, 一中社, 서울, 1991. 324-325.

鄭鎭倬, 姜孝信, 宋炳基. 姙娠中 禁忌藥物에 관한 문헌적 조사, 대한 한방부인과 학회지. 1987 ; 1 : 47-68

許俊. 東醫寶鑑, 南山堂, 서울, 1966. 964, 1204

裵鍾局. 斷産藥物에 관한 문헌적 고찰, 東西醫學, 1990 ; 15 : 5-34

Tamura, G., Gold, C., Ferro-Luzzi, A. and Ames, B.N. : Fecalase - A model for activation of dietary glycosides to mutagens by intestinal flora. Proc. Natl. Acad. Sci. 1980 ; 77 : 4981-4965

Pang, H.-A., Lee, Y.W. Suh, N.J. and Chang, I.-M. : Toxicological study of Korean tea materials : Screening of potential mutagenic activities by using SOS-Chromotest. Korea J. Pharmacogn, 1990 ; 21 : 83

의료보험연합회, 의료보험통계연보, 한방의료기관의 진료실적과 상병명에 대한 분류, 1998 p360

Hayes, A.W., Principles and methods of toxicology, 2nd, 3rd eds., Raven Press, New York, 1990.

Doull, J., Curtis D. Kleassen and Mary O. Andur : Toxicology ; The basic science if poisons, Third eds., 1985.

PanGyi Kim, NaRae Lee, SeongHee Hwang. The Bisphenol A : A Moduator of Pregnancy in Rats. Kor. J. Env. Hlth. Soc., 2003 ; 29(4) : 27-34

박귀례, 신재호, 김판기, 이유미, 장성재. 방사선 조사 인삼이 랫드의 기형유발에 미치는 영향에 관한 연구. J. Toxicol. Pub. Health. 2001 ; 17(1) : 27-32

李容旭, 金判起. 百鼠母體의 카드뮴中毒이 胎仔 및 胎盤에 미치는 影響. 大韓保健協會誌. 1987 ; 13(1) : 25-32

黃星熹. A study on the Estrogenicity and Reproductive Toxicity by Single or Combined Treatment of Bisphenol A and/or Benzyl butyl phthalate during Gestation and Lactation Period in Rats. 서울대학교. 2001.

김판기, 황성희, 김대용, 석지현, 권은아. 임신 랫드에 투여한 Butyl Benzyl Phthalate가 차산자에 미치는 영향. 한국환경위생학회지, 2000 ; 26(1) : 85-94

이학식, 임지훈. SPSS 12.0 매뉴얼. 법문사. 2005.

한의부인과학교재편찬위원회. 한의부인과학 하. 서울 : 도서출판 정담. 2001. 97-100, 126, 151

최민선, 김동일. 임신 중 치료목적으로 한약을 복용한 환자에 대한 실태분석 및 치료에 대한 만족도 조사. 대한한방부인과학회지, 2005 ; 18 : 127-138

신현규. 한약 및 한약제제 관리와 연구개발 정책방향에 관한 연구, 대한한의학회지, 2000 ; 21(2), 14-24

Eisenberg DM, Davis, Ettoner SL, Apples, Wilkeys, Rompay MV, etc : Trend in alternative medicine use in the united states. 1990-1997. Results of follow-up national suney JAMA 1998 ; 280 : 1569-75

이정석, 이선동. 한 · 양약 복용이 간기능에 미치는 영향, 대한예방한의학회지, 2004 ; 8(1) : 59-74

Pittler MH, Ernst E. Systematic review : hepatotoxic events associated with herbal medicinal products. Aliment Pharmacol Ther 2003 ; 18 : 451-71.

Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, Dratwa M, Jadoul M, Richard C, Vandervelde D, Verbeelen D, Vanhaelen-Fastre R, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women : association with slimming regimen including Chinese herbs. Lancet. 1993 ; 341(8842) : 387-91

Ernst E. Toxic heavy metals and undeclared drugs in Asian herbal medicines. Trends Pharmacol Sci 2002 ; 23 : 136-139.

최진주 등. 선천성기형 10년 6개월 연구. 대한산부회지. 1978 ; 21(12) : 1025-1035.

김종일. 선천성기형에 대한 연구. 대한산부회지. 1992 ; 35(12) : 1720-1729

김동현 등. 한약이 임신중 태아에 미치는 영향(Ⅱ). 대한한의학회지. 1999 ; 20(2) : 121-128

김동현 등. 한약이 임신중 태아에 미치는 영향(Ⅲ). 대한한방부인과학회지. 2000 ; 13(2) : 1-8

이연희, 김윤상, 임은미. 임신중 한약복용 환자에 관한 논문 23례분석. 대한한방부인과학회지. 2007 ; 20(3) : 185-199

박해모, 김창석, 이선동, 이장우, 유재홍, 김판기. 달생탕이 랫드의 모체와 태자에 미치는 영향에 대한 연구, 2006;32(4):342-352
한대희, 이학인. 오적산전탕액이 해열 및 진통에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1984;5(1):72-86
이영순. 실험동물의학. 서울대학교 출판부. 1989.
신규원, 이선동, 박해모, 전성진, 변진석. 다용 한약처방투여가 흰쥐의 신장 기능에 미치는 영향. ―십전대보탕, 보중익기탕, 오적산 및 육미지황탕을 중심으로―. 대한예방한의학회지, 2005;9(1):119-133
한용주, 이선동, 최종환, 박종구, 박해모, 장인수. 다용 한약처방투여가 흰쥐의 간 기능에 미치는 영향. ―십전대보탕, 보중익기탕, 오적산 및 육미지황탕을 중심으로―. 대한예방한의학회지, 2006;27(1):78-90
신헌태, 이선동. 한약과 양약 복용이 신장기능에 미치는 영향 ―피부과치료 한약복용 환자를 중심으로―, 대한예방한의학회지, 2004;8(2):157-169