

## ICR 마우스를 이용한 오적산의 급성독성 실험

한국한의학연구원 신한방제제연구센터

엄영란, 이재훈, 문현정, 박화용, 마진열

### ABSTRACT

#### Acute Toxicity Study on Ojeok-san(Wuji-san) in Mice

Young-Ran Um, Jae-Hoon Lee, Hyun-Jung Moon,  
Hwa-Yong Park, Jin-Yeul Ma

Herbal Medicine Improvement Research Center, Korea Institute of Oriental Medicine

**Purpose:** Ojeok-san(Wuji-san) is one of the most frequently prescribed traditional medicine. To evaluate acute toxicity, ICR mice were treated with Ojeok-san(Wuji-san) administration.

**Methods:** In this study, we investigated the acute toxicity of water-extracted Ojeok-san(Wuji-san). 0(control group), 1250, 2500, and 5000 mg/kg of Ojeok-san(Wuji-san) were orally administered to 20 male and 20 female for 14 days. We observed survival rates, general toxicity, change of body weight, and autopsy.

**Results:** Compared with the control group, we could not find any toxic alteration in all treated groups (1250, 2500 and 5000 mg/kg).

**Conclusions:** LD<sub>50</sub> of Ojeok-san(Wuji-san) might be over 5000 mg/kg and it is very safe to ICR mice.

**Key Words:** Ojeok-san(Wuji-san), Acute toxicity, Safety, LD<sub>50</sub>

“이 연구는 교육과학기술부 지원 한국한의학연구원  
기관고유사업 K09040의 지원을 받아 수행되었음”

## I. 서 론

오적산은 담(痰), 한(寒), 식(食), 혈(血), 기(氣)의 오적(五積)을 해산(解散)하는 처방으로 이진탕, 마황탕, 평위산, 사물탕과 사칠탕 등이 가감 조합된 처방이다. 동의보감에서 오적산은 포문(胞門), 흉문(胸門), 복문(腹門), 요문(腰門), 수문(手門), 족문(足門), 한문(寒門), 습문(濕門) 등에 대하여 언급되어 있으며, 한습(寒濕)으로 인한 자궁, 복부, 허리의 제반병증을 치료하는데 응용되었다<sup>1)</sup>.

오적산의 객관적인 효능을 확인하기 위한 현대의학적인 다양한 효능연구를 보면, 자궁근종 세포의 사멸과 apoptosis 촉진에 있어 오적산 농도에 비례한 사멸 세포수의 증가를 보고한 바 있으며<sup>2)</sup>, 해열, 진통, 소염에 있어서는 aspirin과 유사한 효과를 관찰하였고<sup>3-5)</sup>, 신장질환에 있어서는 백서 세뇨관의 재흡수기능과 신사구체 여과율의 촉진<sup>6, 7)</sup>, 어혈병태와 관련된 혈액학적 평가수치의 호전<sup>8)</sup>, 그리고 외인성 고지혈증에 대한 예방효과<sup>9)</sup> 등이 연구된 바 있다. 이와 같은 제반병증에 대한 오적산의 효능을 규명하기 위한 연구는 주로 실험동물을 이용하여 진행되어왔으며 실험동물 중에서도 백서를 이용한 것이 대부분이다.

실험동물을 이용한 연구 선결조건외 하나로서 시험하고자 하는 약재나 방제의 독성여부를 판단하는 것이 중요하다. 더욱이 최근의 한약재 유해성과 중금속 오염 등에 대한 논란이 빈번히 거론되며 그 안전성에 대한 관심이 증폭되고 있는

상황에서 실험동물을 이용한 독성의 평가는 더욱 중요하다고 할 수 있다. 따라서 본 연구에서는 한방 의료기관의 진료 실적상 한의사의 최대 청구처방으로 한 의학회에서 널리 사용되는 대표적 방제인 오적산을 대상으로 ICR 마우스를 이용하여 오적산에 대한 급성독성<sup>10)</sup>을 실험적으로 평가하고자 연구를 진행하였다.

## II. 연구대상 및 방법

### 1. 시험물질

오적산의 한약재 구성은 당귀(*Angelicae Gigantis Radix*), 천궁(*Cnidii Rhizoma*), 작약, 창출(*Atractylodes Rhizome*), 후박(*Magnoliae Cortex*), 진피(*Citri Unshius Pericarpium*), 복령(*Poria Sclerotium*), 반하(*Pinelliae Tuber*), 백지(*Angelicae Dahuricae Radix*), 지실(*Ponciri Fructus Immaturus*), 길경(*Platycodonis Radix*), 건강(*Zingiberis Rhizoma*), 계지(*Cinnamomi Ramulus*), 마황(*Ephedrae Herba*), 감초(*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*)로<sup>11)</sup>,<sup>12)</sup> 생산자 및 재배지역이 명확한 한약재를 구입하여 사용하였다(Table 1). 본 연구에서는 전탕 추출법(한국, 경서추출기 Cosmos-660)에 의한 시험물질 조제를 실시하였으며 처방구성(Table 2)에 따른 각 한약재들을 무게의 10배에 해당하는 생수(화이트, 경남 산청군 삼장면 덕교리 800)에 넣어 1시간 침적한 다음 180분간 열탕 추출한 후, 동결건조기(한국, 일신 FD5512)를 사용하여 분말 형태로 조제하였다(수율 : 28.56%).

Table 1. Raw Herbal Materials Used in This Study

약재명	원산지	생산자(수입자)	소매자
당귀	한국	경북 영천시 금호읍 원제리 562 배동준	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
천궁	한국	경북 영주시 휴천동 39-3 임해구	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
작약	한국	경북 의성군 의성읍 상리리133-6 경북농업기술원	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
창출	한국	경북 영천시 화북면 구전리685 황보연수	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
후박	한국	제주시 남원읍 낙원1리 김재열	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
진피	한국	제주시 일도 2동167-26 조봉환	경기도 안성시 서운면 오촌리 22-4 새롭계약주식회사
복령	한국	강원도 영월군 주천면 주천리 박태화	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
반하	북한	서울 서대문구 제기동 930-4 동경종합상사(주)	대전광역시 동구 중동 23-4 백제허브
백지	한국	경북 안동시 안막동 7-15 권오석	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
지실	중국	경북 영천시 완산동 925-25 류수무역	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
길경	한국	경북 영주시 휴천동 39-3 임해구	경북 영천시 완산동 925-15 영천현대약업사
건강	한국	충남 태안군 태안읍 삭산리 최인순	대전광역시 동구 중동 23-4 백제허브
계지	베트남	서울시 동대문구 제기동 860-18 대신무역	경북 영천시 금노동 377-26 류수
마황	중국	안동시 수하동 311-1 풍산제약	경북 안동시 수하동 311-1 풍산제약
감초	베트남	서울시 동대문구 제기동 930-4 신흥무역	경북 영천시 금노동 377-26 류수

Table 2. The Prescription of Ojeok-san (Wuji-san)

No.	한약재	50첩(g)
1	당귀	150.0
2	천궁	131.0
3	작약	150.0
4	창출	375.0
5	후박	150.0
6	진피	187.5
7	복령	150.0
8	반하	131.0
9	백지	131.0
10	지실(지각)	150.0
11	길경	150.0
12	건강	150.0
13	계지	131.0
14	마황	187.5
15	감초	112.5
Total weight		2436.5

2. 실험동물 및 사육환경

실험구역은 한국한의학연구원 동물실험실에서 실시하였으며, ICR(Mouse) 암·수컷(오리엔트 바이오, 경기도 성남시 중원구 상대원동 143-1) 4주령을 사용하였다. 동물입수 시, 외관을 육안으로 검사한 후, 1주일간 시험을 실시하는 동물실에서 순화시키고 그 중 건강한 동물을 골라 실험에 사용하였다. 순화 기간 중, 일반 임상증상을 관찰하여 건강한 동물을 암·수 20마리씩 선정하여 체중범위에 따른 무작위법에 의하여 균분리를 실시한 후, 본 실험에 사용하였다. 순화 및 실험기간 동안의 사육환경은 온도 23±3℃, 상대습도 50±10%, 환기횟수는 시간당 12~16회, 조명은 12시간 명암주기(점

등 7:00, 소등 19:00), 조도는 150~300 Lx로 조정하여 일정한 사육환경 조건을 유지하였다. 그리고 실험동물용 고품사료(PMI Nutrition, USA)와 물은 자유 섭취 조건으로 하였다.

### 3. 실험군 및 한약재투여

5주령 마우스에 대한 급성 경구독성을 평가하기 위하여 각 주령의 마우스를 각각 4개의 용량군으로 나누었다(Table 3). 투여 경로는 한방 임상에서 가장 널리 이

용되고 있는 경구 투여법을 이용하였으며, 본 연구에서 설정된 투여 용량은 고농도 5000 mg/kg을 기준으로 하여 공비 0.5로 3개 군을 설정하고, 대조군을 포함하여 모두 4개의 군으로 정하였다. 각 용량군의 한약재는 투여 직전에 3차 증류수에 희석하여 실험에 공시하였으며 동물을 하룻밤 절식시킨 후 배부 피부 고정법으로 고정하고 경구투여용 금속제 존데와 주사관을 이용하여 위내에 강제 경구 투여 하였다.

Table 3. Experimental Groups

Group	Animal Number	Number of animal	Sex	Volume(ml/kg)	Dose (mg/kg/day)
C <sup>a)</sup>	1~5	5	Male	10	0
T <sup>b)</sup> <sub>1</sub>	6~10	5	Male	10	1250
T <sub>2</sub>	11~15	5	Male	10	2500
T <sub>3</sub>	16~20	5	Male	10	5000
C	21~25	5	Female	10	0
T <sub>1</sub>	26~30	5	Female	10	1250
T <sub>2</sub>	31~35	5	Female	10	2500
T <sub>3</sub>	36~40	5	Female	10	5000

a) C; Control group. b) T; Treatment group.

### 4. 임상증상 및 부검

임상 증상은 투여 직후부터 6시간 동안 매시간 관찰하였으며, 그 후 14일(1일 1회) 동안 일반증상 관찰법에 의하여 관찰하였다<sup>10)</sup>. 모든 동물에 대하여 투여 전 그리고 투여 후 1, 3, 7, 14일에 체중변화를 측정하였으며 실험 종료 후, 에테르로 마취하여 후대정맥을 통한 방혈을 실시한 후, 모든 장기에 대한 육안적 병변을 관찰하였다.

### 5. 통계학적 방법

통계분석법은 SPSS Package program

(Ver 12.0)을 이용하여 일원배치분산분석(one-way analysis of variance, ANOVA)을 실시하였으며 대조군과 투여군 사이의 통계학적 유의차는 Tukey test에 의하여 평균과 표준편차를 구하고 통계처리 하였다.

## III. 본 론

### 1. 치사율

시험기간 중 오적산 투여 및 대조군에서 사망동물은 관찰되지 않았다(Table 4).

Table 4-1. Mortality of Male

Dose(mg/kg)	No. dead/No. animal	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0	0/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1250	0/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2500	0/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5000	0/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Table 4-2. Mortality of Female

Dose(mg/kg)	No. dead/No. animal	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0	0/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1250	0/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2500	0/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5000	0/5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

2. 임상 증상

독성증상도 관찰되지 않았다(Table 5).

시험물질 오적산 투여에 의한 어떠한

Table 5-1. Clinical Signs of Male ICR Mice Treated with Ojeok-san(Wuji-san)

Variable	\ Sex	Male			
	\ Group	C	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
	\ Dose(mg/kg)	0	1250	2500	5000
	\ No. of animal	5	5	5	5
Normal		5	5	5	5
Abnormal		0	0	0	0

C; Control group, T<sub>1</sub>; Extraction of Ojeok-san(Wuji-san) 1250 mg/kg(day) medication group, T<sub>2</sub>; Extraction of Ojeok-san(Wuji-san) 2500 mg/kg(day) medication group, T<sub>3</sub>; Extraction of Ojeok-san(Wuji-san) 5000 mg/kg(day) medication group.

Table 5-2. Clinical Signs of Female ICR Mice Treated with Ojeok-san(Wuji-san)

Variable	\ Sex	Female			
	\ Group	C	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
	\ Dose(mg/kg)	0	1250	2500	5000
	\ No. of animal	5	5	5	5
Normal		5	5	5	5
Abnormal		0	0	0	0

C; Control group, T<sub>1</sub>; Extraction of Ojeok-san(Wuji-san) 1250 mg/kg(day) medication group, T<sub>2</sub>; Extraction of Ojeok-san(Wuji-san) 2500 mg/kg(day) medication group, T<sub>3</sub>; Extraction of Ojeok-san(Wuji-san) 5000 mg/kg(day) medication group.

3. 체중 변화

Fig. 1과 2에 나타난 것과 같이 오적산 투여에 의한 체중변화는 관찰되지 않았다.

4. 부검 소견

실험 종료 시, 모든 동물의 장기에 대하여 육안적 병변을 관찰하였으나 이상 병변은 관찰되지 않았다(Table 6).

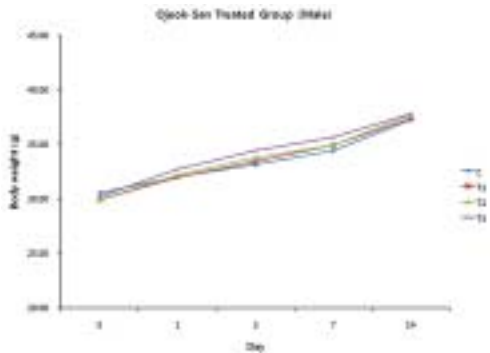


Fig. 1. Mean of body weight changes of ICR mice(male) orally treated with Ojeok-san(Wuji-san) in acute toxicity. C; control group, T<sub>1</sub>; 1250 mg/kg(day) administered group, T<sub>2</sub>; 2500 mg/kg(day) administered group, T<sub>3</sub>; 5000 mg/kg(day) administered group.

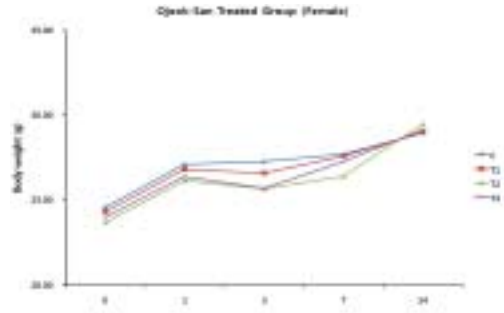


Fig. 2. Mean of body weight changes of ICR mice(female) orally treated with Ojeok-san(Wuji-san) in acute toxicity. C; control group, T<sub>1</sub>; 1250 mg/kg(day) administered group, T<sub>2</sub>; 2500 mg/kg(day) administered group, T<sub>3</sub>; 5000 mg/kg(day) administered group.

Table 6-1. Autopsy Finding of Male ICR Mice Orally Treated with Ojeok-san (Wuji-san).

Variable	\ Sex	Male			
	\ Group	C	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
	\ Dose(mg/kg)	0	1250	2500	5000
	\ No. of animal	5	5	5	5
Normal		5	5	5	5
Abnormal		0	0	0	0

Autopsy finding at 1 day treatment of test substances.

Table 6-2. Autopsy Finding of Female ICR Mice Orally Treated with Ojeok-san (Wuji-san).

Variable	\ Sex	Female			
	\ Group	C	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>
	\ Dose(mg/kg)	0	1250	2500	5000
	\ No. of animal	5	5	5	5
Normal		5	5	5	5
Abnormal		0	0	0	0

Autopsy finding at 1 day treatment of test substances.

5. LD50 값

오적산 한계용량(5000 mg/kg/day) 1회 경구투여 시, ICR(mouse) 암·수컷에 무독하여 LD<sub>50</sub> 값은 산출되지 않았다.

IV. 고 찰

오적산은 백지, 건강, 계피로 한(寒)을 치료하고, 창출, 후박, 진피로 습(濕)을

치료하며, 길경, 반하, 복령으로 담(痰)을 치료하고, 당귀, 천궁, 작약으로 어혈(瘀血)을 치료하며, 지각, 길경, 진피로 기체(氣滯)를 치료하므로 한, 습, 담, 혈, 기의 오적(五積)을 치료하는 처방인데 이와 같은 이유로 한방의료에서는 다양한 제반 병증에 널리 사용되고 있는 처방 중의 하나이다.

오적산에 대한 연구들을 보면, 그 효능과 적응증 만큼이나 다양한 주제에 대하여 연구된 바 있는데 주로 해열, 진통, 소염, 어혈병태, 고지혈증의 예방, 등에 효과가 있는 것으로 나타났으며, 체지방과 BMI의 감소에도 유의한 효과를 관찰한 바 있다.

산부인과적 측면에서의 연구는 실험동물을 이용한 연구에서 오적산이 자궁근종세포의 사멸을 촉진시키고 따라서 중요 부인과 질환의 하나인 자궁근종을 치료하는데 응용될 수 있을 것으로 생각된다. 또한 임신된 실험동물 모체에 미치는 오적산의 생식독성 연구에서 독성반응은 관찰되지 않았으며<sup>13)</sup>, 실험동물의 태자에 미치는 생식독성 연구에 있어서도 기형발생 검사에서 외형과 골격에서 기형은 관찰되지 않았으나 유의하지 않은 골격변이는 관찰되었다<sup>14)</sup>. 이 두 가지 연구에서 오적산은 임신 모체와 태자에 미치는 생식독성과 기형발생은 인정할 수 없으나 다만, 수정란의 착상과 임신유지 등에 관련된 보다 자세한 연구가 향후 수행, 축적되어야 안전성을 확보할 수 있을 것이라한 바 있다.

이와 같이 오적산의 다양한 적응증에 대한 연구 뿐 아니라 독성에 대한 연구 역시 수행된 바 있으며, 본 연구에서도 한약처방의 독성과 안전성 문제에 대한

과학적 근거를 마련하기 위하여 오적산 전탕액을 동결 건조하여 급성독성 시험을 암·수(ICR/mouse) 동물에 0, 1250, 2500, 5000 mg/kg 용량으로 경구투여 한 결과 사망 동물 및 이상 소견은 관찰되지 않았으며, 체중증감 및 부검 소견 결과에서도 오적산에 대한 특이한 변화가 나타나지 않았다. 따라서 오적산은 ICR 마우스 암·수컷에 안전한 물질로 작용되는 것으로 생각된다. 본 시험물질에 대한 LD<sub>50</sub>은 ICR 마우스 암·수 동물에 있어 5000 mg/kg을 훨씬 상회할 것으로 사료된다.

## V. 결 론

한방처방으로 널리 사용되고 있는 오적산에 대한 급성독성을 실험적으로 평가하고자 ICR 마우스에 투여한 후 임상증상 및 부검소견, 그리고 치사율과 체중변화 등을 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 시험기간 중 대조군과 투여군 실험동물 모두에서 사망동물은 전혀 관찰되지 않았다.
2. 시험물질 오적산 투여에 의한 어떠한 독성증상도 관찰되지 않았다.
3. 오적산 투여에 의한 체중변화 역시 전혀 관찰되지 않았다.
4. 실험 종료 후, 모든 동물을 부검하여 육안으로 병변을 관찰하였으나 이상 병변은 관찰되지 않았다.
5. 오적산 한계용량 투여 시, 실험동물 모두에 무독하여 LD<sub>50</sub> 값은 산출되지 않았다.

이상의 결과로 보아 오적산은 독성이 없는 전통 한의약물로서 복용과 처방에 안전한 것으로 판단된다.

- 투 고 일 : 2009년 7월 8일
- 심 사 일 : 2009년 8월 3일
- 심사완료일 : 2009년 8월 10일

## 참고문헌

1. 강경화, 강유식, 이용태. 오적산의 형이상학적 고찰. 동의생리병리학회지. 2004;18(2):389-95.
2. 전미혜 등. 오적산이 자궁근종세포의 사멸과 Cell Apoptosis에 미치는 영향. 대한한방부인과학회지. 2003;16(2):45-55.
3. 한대회, 이학인. 오적산 전탕액이 해열 및 진통에 미치는 영향. 대한한의학회지. 1984;5(1):72-86.
4. 박중기, 채우석. 오적산 엑기스 과립의 경구투여와 수침이 동통에 미치는 영향. 대한침구학회지. 1992;9(1):273-91.
5. 문영희, 박영준. 오적산의 소염 진통 효과에 관한 연구. 생약학회지. 1994; 25(3):258-63.
6. 손숙영, 조동현, 두호경. 가미소창음자, 가미오적산 및 가미보중익기탕이 Gentamicin Sulfate로 유발된 白鼠腎損傷에 미치는 영향. 경희한의대논문집. 1990;13:27-59.
7. 신규원 등. 다용 한약처방 투여가 흰쥐의 신장기능에 미치는 영향. 대한예방의학회지. 2005;9(1):119-33.
8. 서부일 등. 전탕방법의 변화에 의한 오적산 물추출액이 Hydrocortisone acetate로 유발한 어혈병태에 미치는 효과. 대한외관과학회지. 2001;14(1): 182-9.
9. 김재형 등. 오적산이 흰쥐의 고지혈증에 미치는 영향에 대한 실험적 연구. 대한예방의학회지. 2004;8(2):185-202.
10. Hayes AW. Hayes Toxicology. New York:Raven press. 1984;17-9.
11. 식품의약품안전청. 대한약전(제9개정). 서울:신일북스. 2008;3854.
12. 식품의약품안전청. 대한약전외한약(생약)규격집. 서울:신일북스. 2002;505.
13. 박해보 등. 오적산이 실험동물의 모체에 미치는 생식독성학적 연구. 대한예방의학회지. 2008;12(1):89-102.
14. 박해모 등. 한약이 실험동물의 태자에 미치는 생식독성학적 영향-오적산을 중심으로-. 대한예방의학회지. 2008;12(2):27-35.