대한한의학 방제학회지 제21권 1호
Herbal Formula Science (HFS)
2013:21(1):111-118
pISSN 1229-1218

Official Journal of The Korean Medicine Society For The Herbal Formula Study
Available at http://www.ompak.okdanche.com HFS

Original Article / 원저

오령산 열수추출물의 단회투여 급성독성 연구

박화용·황윤환·하정호·정기연·마진열*

한국한의학연구원 한의신약연구그룹

Acute Toxicity Study on Oryeong-san in Mice

Hwayong Park · Youn-Hwan Hwang · Jeong-Ho Ha · Kiyoun Jung · Jin Yeul Ma*

KM-Based Herbal Drug Research Group,
Korea Institute of Oriental Medicine

ABSTRACT

Objectives : Traditional medicine Oryeong-san (ORS) has been prescribed for a long time to treat light fever, thirst, dysuria, and accompanying edema. However, the acute toxicity and safety were not reported. In this study, we evaluated the potent acute toxicity and safety of ORS.

Methods : ICR mice were used to evaluate acute toxicity and safety by oral administration of 0, 500, 1,000, 2,000mg/kg of ORS. Mortality, body weight, and clinical symptoms were observed, and organ weight and blood biochemical parameters were analyzed after necropsy.

Results : We found no mortality and no toxic or abnormal clinical symptoms by administration of ORS. Comparing with control group, no significant alterations in organ weight and blood biochemical parameters were observed.

Conclusions : ORS recognized as safe and non-toxic medicinal material, and median lethal dose considered to be over 2,000 mg/kg in both male and female ICR mice.

Keyword : Oryeong-san (Wuling-san), Acute toxicity, Safety.

ⓒ 2013 The Korean Medicine Society For The Herbal Formula Study
This is an open access journal which permits unresticted access via the internet (URL, http://www.ompak.okdanche.com.) non-commercial use, distribution, reproduction and providing the original work is properly cited.

Ⅰ. 서 론

오령산은 장중경의 상한론(傷寒論) 및 금궤요약(金匱要略)에 기록되어있는 처방으로서 감기나 열병으로 인한 미열, 구갈(口渴), 요리감소(尿利減少) 등에 처방되며 위장질환의 경우에는 위장 내 박수음(拍水音)과 현기증 및 구토, 그리고 신(腎) 및 심장질환에 수반되는 부종(浮腫)에도 사용되는 처방이다.[1,2] 오령산을 구성하는 기본약재는 택사, 백출, 저령, 적복령, 육계 등의 5가지인데, 오령산에 인진을 더한 인진오령산은 황달, 간염, 신염, 부종의 치료에도 사용되고 있으며 그밖에 가미오령산, 대시호탕합오령산, 인진오령산가삼칠근 등의 가감처방은 간독성의 감소와 이뇨작용, 고혈압 및 고콜레스테롤 억제, 간세포 보호 및 간 섬유화 억제 등의 효능이 있는 것으로 보고되어있다.[3-6] 또한 최근의 오령산에 대한 연구로는 메스꺼움과 소화불량을 억제하고 위점막 손상을 방지하는 위장 질환 관련 연구가 있으며, 신장 기능에 대한 연구로는 anti-cancer agent인 adriamycin으로 유발된 신장 증후군의 개선과 calcium oxalate crystal의 신장 침적 억제, 나트륨뇨 배설 항진과 이뇨 촉진 등이 있으며, 그 밖으로는 당뇨병 치료제로 사용되는 pioglitazone에 의한 지방과 체중의 증가 및 지질이상증과 같은 부작용을 억제한다는 보고가 있다.[7-13] 오령산에 대한 문헌적 고찰에 의하면 오령산의 이뇨작용은 체액구성의 불균형을 개선함으로써 그 효능을 발휘한다고 하였으며 위장운동과 관련해서는 신경전달 물질인 5-hydroxytrypamine (5-HT)과의 연관성을 제시하고 있다.[14] 한편 인간 위암 세포주를 이용한 연구에서는 multidrug resistance 1 (MDR-1) 유전자 발현을 억제할 수 있는 효과적인 inhibitor로 사용될 수 있는 가능성도 보여주었다.[15]

*교신저자 : 마진열, (우)305-811. 대전광역시 유성구 유성대로 1672.
Yuseong-daero 1672, Yuseong-gu, Daejeon 305-811, Korea.
· Tel : 042-868-9466
· Fax : 042-868-9573
· Email : jyma@kiom.re.kr
•접수 2013/01/23 •수정 2013/02/04 •채택 2013/02/14

건강과 질병에 대한 인간의 관심은 삶의 질 및 생활수준의 향상과 더불어 그 어느 때 보다도 높다. 이와 같은 관심은 특히 전통의약의 경우 오랜 기간 사용되어 온 풍부한 경험과 천연물이라는 특성, 그리고 비교적 적은 부작용 때문에 이에 대한 관심은 임상의료 뿐 아니라 연구개발 분야에서도 급격히 증가하고 있는 추세이며 이는 동양 뿐 아니라 서구사회에서도 마찬가지이다. 더욱이 최근의 전통의약 및 천연물은 한방의약으로서 뿐만이 아니라 생약과 기능성 식품 및 화장품에 이르기까지 의료와 산업분야에서의 활용과 응용이 확대되고 있다.[16,17] 따라서 이들 전통의약의 효능에 대한 과학적 근거를 제시하기 위한 기초연구 뿐 아니라 잠재적 독성과 부작용 등에 대한 연구가 최근 다시 활발히 이루어지고 있는 상태이며 약물로서의 안전성과 약리효능에 대한 관심과 연구가 전통의약의 과학화를 위한 노력과 더불어 그 어느 때 보다도 더욱 활발하다.[18] 이에 따라 한약재와 전통의약에 대한 독성의 평가와 안전성의 확보가 더욱 중요한 관건이 되고 있다.[19]

이와 같이 전통의약에 대한 기초 학술 및 임상의학과 응용 산업 분야에서 많은 연구 개발이 활발히 진행되고 있지만 오령산의 안전성과 독성에 대한 연구는 아직 이루어지지 않고 있다. 따라서 본 연구에서는 위장 및 신장 질환 및 그에 수반되는 각종 증상에 주로 처방되고 있는 오령산 열수 추출물의 안전성을 우선 확보하고 독성을 평가하여 향후 관련된 학술적 연구와 더 확장된 응용 및 개발에 대한 기초 자료로 활용하고자 실험동물 ICR mouse를 대상으로, 식품의약품 안전청 고시 제 2012-86호"의약품 등의 독성시험방법"의"비임상시험 관리기준"에 의거하여 단회투여 급성독성을 실시하였다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 시험물질

본 실험에 사용된 오령산은 택사, 백출, 저령, 적복령, 육계 등의 5가지 한약재로 구성하였으며

Table 1. Medicinal Herbs of Oryeong-san

Herbs	Herb Name	Scientific Name	Origin	Dose (g)
택사 (澤瀉)	Alismatis Rhizoma	*Alisma orientale* Juzepczuk	Korea	1,000
백출 (白朮)	Atractylodis Rhizoma	*Atractylodes japonica* Koidzumi	Korea	600
저령 (豬苓)	Polyporus	*Polyporus umbellatus* Fries	China	600
적복령 (赤茯苓)	Poria Sclerotium	*Poria cocos* Wolf	Korea	600
육계 (肉桂)	Cinnamomi Cortex	*Cinnamomum cassia* Blume	Vietnam	400
		Total weight		**2,000**

생산지가 명확한 한약재를 구매하여 사용하였다 (Table 1). 시험물질의 제조는 전탕추출법을 이용하였는데, 추출 수율을 높이고자 한약재 무게의 10배에 해당하는 생수 (화이트, 경남 산청군, 한국)에 1시간 동안 상온에서 침적한 후 3시간 동안 가열하여 열수 추출하였다 (경서추출기 Cosmos-600, 한국). 추출이 완료된 시험물질은 106μm standard test sieve (Retsch, Germany)로 거르고 상온으로 식힌 후 동결건조기 (일신 FD5512, 한국)로 건조하여 분말의 형태로 -20℃에 냉동 보관하면서 실험에 사용하였다. 실험동물에 투여할 경우에는 사용직전 동결건조물을 멸균생리식염수에 용해하여 경구투여 하였다.

2. 실험동물 및 사육환경

실험에 사용한 실험동물은 4주령의 ICR 마우스 (오리엔트바이오, 경기도 성남시, 한국)를 사용하여 한국한의학연구원 동물실험실에서 실시하였다. 실험동물의 입수 시 우선 육안으로 외관을 관찰하여 이상 유무를 확인한 다음 동물실험실에서 일주일 동안 적응, 순화시켰다. 이 기간 동안에는 일반적인 임상증상을 관찰하여 건강한 것으로 판단되는 동물들을 암수 각각 20 마리씩 선별하고 체중범위에 따라 무작위법으로 실험군을 분리하여 실험에 사용하였다. 순화 및 실험기간 동안의 동물 사육실 환경은 온도 23±3℃, 상대습도 50±10%, 환기횟수 12-16회/hr, 12 시간 명암주기 (점등 7:00, 소등 19:00), 조도 150-300Lux로 조절하여 일정하게 유지하였다. 고형사료 (PMI Nutrition, Henderson, CO, USA)와 물은 자유 섭취 조건으로 충분히 제공하였다. 본 실험은 기관 내 실험동물윤리위원회의 심의를 거쳤다 (승인번호 12-092).

3. 시험물질 투여

일주일간의 순화기간을 거친 5주령 ICR 마우스에 대한 단회 경구투여 독성을 평가하기 위하여 암수 각각 4개의 용량군으로 나누어 설정하였다.

투여 방법은 실험동물을 이용한 임상시험에서 널리 사용되고 있는 경구투여법을 이용하였다. 투여 용량은 최대 한계용량 2,000 mg/kg을 기준으로 하여 공비 0.5로 3개 군을 설정하였으며 대조군을 포함하는 4개의 군으로 나누었다. 한약재 추출물은 투여 직전 멸균생리식염수에 용해하였으며 24시간 동안 절식시킨 후 배부 피부 고정법으로 고정하고 경구투여용 소식자와 주사기를 이용하여 강제 경구투여 하였다. 각 군에 포함된 동물은 각각 5마리씩이며 투여량은 투여 당일 측정된 체중을 기준으로 kg 당 10 ml로 하였다 (Table 2).

Table 2. Experimental Animal Groups and Oryeong-san Administration

Group	Animal Number	No. of Animal	Gender	Volume (㎖/㎏)	Dose (㎎/㎏/day)
Con*	1-5	5	Male	10	0
ORS†	6-10	5	Male	10	500
ORS	11-15	5	Male	10	1,000
ORS	16-20	5	Male	10	2,000
Con	21-25	5	Female	10	0
ORS	26-30	5	Female	10	500
ORS	31-35	5	Female	10	1,000
ORS	36-40	5	Female	10	2,000

*control, Con ; †Oryeong-san, ORS

4. 일반 증상의 관찰 및 부검

일반 임상 증상의 관찰은 투여 당일 투여 직후부터 6시간 동안 매시간 관찰하였으며, 이후 14일 동안은 1일 1회 관찰하였다. 모든 실험동물의 체중변화는 시험물질 투여 전, 그리고 투여 후 1, 3, 7, 14일에 각각 측정하였다. 부검을 위해서는 실험동물을 희생하기 전 18시간 동안 절식시킨 다음 avertin을 복강 내 주사하여 마취시키고 개복하여 복대정맥에서 혈액을 채혈한 후 주요 내부 장기의 이상 병변 유무를 육안으로 관찰하였다. 이어서 심장, 폐, 간, 비장, 신장을 적출하여 멸균생리식염수로 충분히 헹군 후 거즈로 여분의 수분을 제거하고 장기의 무게를 측정하였다.

5. 혈액 생화학 분석

혈액 생화학적 분석은 동물 부검시에 채혈한 혈액을 자동생화학분석기 (XL-200, Erba Diagnostics Mannheim, Germany)를 사용하여 혈액 내 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), blood urea nitrogen (BUN), creatinine (CRE)의 농도를 측정하였다.

6. 통계분석

실험결과는 SPSS program (version 12.0)을 이용하여 평균과 표준편차를 구하였으며 실험군 간 차이의 유의성은 one-way ANOVA (analysis of variance) 분석방법에 의하여 $p < 0.05$ 수준에서 검증하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 치사율 및 LD_{50}

시험물질 오령산 열수 추출물을 500, 1,000, 2,000mg/kg 용량으로 단회 투여 한 이후 14일 동안 실험동물의 사망개체수를 관찰한 결과 시험물질 투여에 의해 사망한 개체는 전혀 관찰되지 않았다 (Table 3). 한계투여용량 (2,000mg/kg/day)까지 경구 투여하여도 사망동물이 관찰되지 않음으로써 ICR 마우스에서 본 시험물질의 LD_{50} 값은 2,000mg/kg/day 이상인 것으로 판단된다.

2. 임상 증상

오령산 추출물을 단회 투여한 후 14일 동안 임상증상과 비정상적인 이상 행동을 관찰한 결과, 모든 실험동물에서 보행 장애, 웅크림, 설사, 부종, 호흡촉박, 몸단장, 뛰어오름, 유루, 무기력증, 구토, 비루, 마비, 유연 등 시험물질 투여가 원인으로 의심되는 어떠한 임상증상이나 이상소견은 전혀 관찰되지 않았다(data not shown).

3. 체중변화

오령산 추출물 투여에 의한 체중변화를 시험기

Table 3. Mortality of Mice Treated with Oryeong-san

Gender	Group	Dose (mg/kg)	Days after treatment															LD50 (mg/kg)
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Male	Con*	0	0/5‡	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	>2,000
	ORS†	500	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
	ORS	1,000	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
	ORS	2,000	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
Female	Con	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	>2,000
	ORS	500	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
	ORS	1,000	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	
	ORS	2,000	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	

*control, Con ; †Oryeong-san, ORS ; ‡No. of dead animal/treated animal

간 동안 관찰하였다. 투여 전(day 0)과 투여 후 1, 3, 7, 14일에 각각 모든 실험동물의 체중을 측정한 결과 대조군과 오령산 추출물 투여군 모두 투여 전에 비하여 전체적으로 증가하였으며 대조군과 투여군 사이에 유의한 체중변화의 차이는 없었다 (Table 4). 시험물질 투여 후 체중 증가량을 관찰한 결과, 수컷은 대조군, 500, 1,000, 2,000 mg/kg 투여군에서 각각 65.1, 50.8, 49.3, 63.7%의 증가가 관찰되었으며, 암컷은 각각 29.3, 30.3, 31.5, 31.1%의 증가가 관찰되었다. 수컷에서 오령산 500, 1,000 mg/kg 투여 후 대조군과 비교한 체중증가(%)에서 10% 이상의 체중 차이가 관찰되었으나 용량 의존성을 나타내지는 않았다. 암수 모두에서 오령산 투여에 기인한 체중변화에 있어 통계학적으로 유의성있는 차이는 관찰되지 않았다.

4. 부검소견 및 장기무게

급성독성 실험 종료 시 (day 14), 모든 실험물을 부검하여 내부 주요 장기를 육안으로 관찰한 결과 심장, 폐, 흉선, 간, 신장, 부신, 비장, 위, 대장 등의 주요 장기에서 외관상 어떠한 이상이나 병변의 특징도 전혀 관찰되지 않았다. 이상 병변이 없음이 확인된 주요 장기를 적출하여 무게를 측정한 결과 심장, 폐, 간, 신장, 비장 등 5가지의 장기 모두 대조군과 비교하였을 때 유의한 차이는 없었다 (Table 5).

5. 혈액 생화학 분석

시험기간 14일의 일정 종료 후, 부검시에 채혈된 혈액을 이용하여 AST, ALT, ALP, BUN, CRE 등의 혈액 생화학적 지표들을 측정하였다 (Table 6). 수컷 1,000mg/kg, 그리고 암컷 1,000, 2,000 mg/kg 투여군의 일부 개체 중 간기능 관련 지표 AST, ALT에서 대조군 대비 상대적으로 높은 수치가 관찰되었다.

Ⅳ. 고 찰

전통의약을 대상으로 새로운 효능의 발굴 및 적응증의 발견, 그리고 건강기능식품이나 화장품 등 새로운 다른 분야에서의 활용 가능성에 대한 연구가 최근 더욱 활발히 진행되고 있으며 의미 있는 결과들이 보고되고 있는데 이들 연구만큼이나 중요한 것은 의약으로서의 안전성과 독성에 대한 평가이며 모든 연구에 앞서 선행되어야 할 것이다.

본 연구에서는 오령산의 효능과 성분 등에 대한 과학적 연구에 앞서 그 잠재적 독성 여부를 확인하고자 실험동물 ICR mouse를 이용하여 단회 경구투여 독성시험의 저독성 기준인 2,000mg/kg를 투여하고 이후 14일 동안 치사율, 임상증상, 체중, 부검 소견 등을 관찰하고 분석하였다. 실험기간 종료 시점인 14일째에 실험동물을 부검하여 주

Table 4. Means of Body Weights of Mice Treated with Oryeong-san

Gender	Group	Dose (mg/kg)	Days after treatment				
			0	1	3	7	14
Male	Con*	0	20.01±0.82‡	24.79±0.81	27.66±1.59	31.31±2.46	33.04±3.13
	ORS†	500	21.68±0.57	26.67±0.61	28.79±0.84	31.74±1.71	32.69±1.65
	ORS	1,000	20.93±0.12	25.52±0.43	27.91±0.31	29.86±0.64	31.25±1.57
	ORS	2,000	20.74±0.14	25.69±0.67	26.65±1.65	29.25±2.61	33.94±2.07
Female	Con	0	18.56±1.02	21.57±0.66	22.60±1.03	23.14±1.19	23.99±1.74
	ORS	500	18.50±0.43	21.20±0.43	22.36±0.59	23.23±1.40	24.10±1.25
	ORS	1,000	18.44±0.91	21.83±0.93	22.95±1.31	24.03±1.82	24.23±1.48
	ORS	2,000	18.55±0.55	22.01±0.66	23.53±1.10	24.15±1.72	24.31±2.09

*control, Con ; †Oryeong-san, ORS ; ‡Values are represented as the mean body weight (g) ± SD

Table 5. Organ-Body Weight Index of Mice Treated with Oryeong-san

Gender	Group	Dose (mg/kg)	Organ-Body Weight Index*					
			Heart	Kidney (L)	Kidney (R)	Liver	Lung	Spleen
Male	Con†	0	1.46±0.25§	2.37±0.19	2.34±0.32	16.96±2.58	1.99±0.33	1.07±0.09
	ORS‡	500	1.48±0.14	2.42±0.25	2.32±0.22	15.81±0.56	2.05±0.31	0.99±0.13
	ORS	1000	1.65±0.22	2.75±0.30	2.66±0.38	17.61±2.72	2.35±0.35	1.23±0.32
	ORS	2000	1.28±0.21	2.12±0.32	1.95±0.36	13.53±2.37	1.83±0.18	0.95±0.15
Female	Con	0	1.81±0.24	2.41±0.46	2.31±0.37	15.71±1.42	2.81±0.34	1.83±0.27
	ORS	500	1.99±0.23	2.47±0.15	2.47±0.26	15.75±1.50	3.08±0.45	1.87±0.25
	ORS	1000	1.92±0.17	2.40±0.29	2.32±0.17	15.14±0.71	2.92±0.26	1.56±0.18
	ORS	2000	1.95±0.21	2.44±0.31	2.40±0.32	16.36±0.76	2.84±0.74	1.62±0.27

*Organ-Body Weight Index = (Organ Weight / Body Weight) × 100 ; †Contro, Con ; ‡Oryeong-san, ORS ; § Values are represented as the mean ± SD

Table 6. Hematological Observations of Blood in Mice Treated with Oryeong-san

Gender	Group	Dose (㎎/㎏)	AST**	ALT††	ALP‡‡	BUN§§	CRE***
Male	Con	0	39.60±12.52	17.60±5.37	113.60±42.95	14.88±4.57	0.72±0.18
	ORS	500	45.60±14.03	20.00±7.48	120.80±12.13	16.64±2.48	0.72±0.18
	ORS	1,000	75.20±55.31	34.40±28.65	136.80±26.59	18.00±2.17	0.88±0.18
	ORS	2,000	62.40±22.02	20.80±5.22	136.00±40.00	17.60±3.09	0.88±0.18
Female	Con	0	64.80±24.23	19.20±9.96	140.00±18.55	12.08±3.85	0.80±0.00
	ORS	500	58.40±14.86	13.60±6.69	148.00±23.15	10.80±3.72	0.80±0.00
	ORS	1,000	100.80±31.67	22.40±8.29	152.00±25.14	13.20±2.12	0.80±0.00
	ORS	2,000	141.60±147.23	124.00±232.64	123.20±50.39	10.72±3.14	0.80±0.00†††

** Aspartate aminotransferase, AST ; †† Alanine aminotransferase, ALT ; ‡‡ Alkaline phosphatase, ALP ; §§ Blood urea nitrogen, BUN ; *** Creatinine, CRE ; ††† Values are represented as the mean ± SD

요 장기의 이상이나 병변 유무를 관찰하고 각각의 무게를 측정하였으며 채혈된 혈액으로는 생화학적 지표들을 측정하였다. 다양한 분석 지표들을 종합적으로 분석한 결과 오령산 추출물에 의한 독성이나 이상반응은 전혀 관찰되지 않았다.

시험물질 투여에 의한 급성독성 시험의 체중변화에 있어서 시간의 경과에 따라 증가율이 둔화되고 오차범위는 커지는 것이 일반적인 현상으로서 여러 연구보고에서 찾아볼 수 있다. 이들 보고에 의하면 대조군 대비 투여군에서의 체중 감소나 증가율의 둔화 등을 용량 의존성이나 독성의 영향으로 판단하고 있지 않으며 개체특성 또는 강제투여에 의한 물리적 스트레스 등의 요소를 체중변화나 감소의 원인으로 논의하고 있다[20]. 본 연구에서의 체중변화 역시 동일 주령의 동일한 ICR 마우스를 사용한 다른 연구보고에서와 마찬가지로 비슷한 변화추이를 보일 뿐 아니라 오차범위 내의 변화를 보임으로서 유의성 있는 변화는 없으며 따라서 독성의 영향은 없는 것으로 판단된다.

체중 대비 장기 무게를 Organ-Body Weight Index로 비교한 결과, 대조군에 비해 수컷 1,000 mg/kg의 장기무게는 상대적으로 높았으며 2,000 mg/kg의 장기무게는 전체적으로 낮은 양상을 확인하였다. 그러나 이와 같은 변화는 동종, 동 주령의 실험동물을 사용한 다른 연구에서와 마찬가지로 생물학적 변동 범위 내에 있으며[21], 통계적

분석 결과 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

혈액 생화학적 분석에서는 간독성의 지표로 흔히 사용되는 AST, ALT, ALP, 그리고 신장기능의 지표로 사용되는 BUN과 CRE 수치를 측정하고 통계학적으로 분석하였는데 결과적으로 유의성이 있는 차이는 관찰되지 않았다. 하지만 수컷 1,000mg/kg, 그리고 암컷 1,000, 2,000mg/kg 투여군의 일부 개체에서 간기능 관련 지표인 AST, ALT가 대조군에 비해 상대적으로 높게 관찰되었다. 따라서 혈액 생화학적 독성 여부에 대해서는 반복독성시험 등을 통한 향후 추가 확인시험이 필요할 것으로 판단된다.

오령산 추출물에 대한 독성 연구는 이전에 보고된 바 없어 본 연구 결과는 오랜 기간 활용되어 온 전통의약 뿐 아니라 오령산을 시험물질로 이용한 다양한 연구 분야에 있어 독성을 배제한 연구결과의 해석과 논의에 대한 더욱 확실한 근거를 제시해 줄 수 있을 것으로 사료되며 경험적 안전성을 과학적으로 재확인 할 수 있다. 일반적인 단회 투여 독성시험에 있어"의약품 등의 독성시험기준 (식품의약품안전청 고시 제2012-86호)"에 따르면 육안적 관찰에 의한 장기와 조직의 이상소견이 있는 경우에는 필요시에 병리조직학적 검사를 실시하도록 규정하고 있으나 본 연구에서는 부검시에 이상소견이 관찰되지 않았기에 조직검사는 시행하지 않았다. 이상과 같은 연구 결과를 종합적으로 검토하여 볼 때 오령산 열수 추출물은 독성이 없는 것으로 확인되었으며 따라서 안전한 물질로 판단된다.

V. 결 론

본 연구에서는 오령산 열수 추출물의 단회 투여 급성독성 여부를 평가하고자 ICR 마우스를 대상으로 시험물질을 경구 투여하고 14일 동안 치사율, 체중변화, 임상증상, 부검소견, 혈액 생화학 지표 등을 관찰, 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 시험기간 중 대조군과 오령산 열수 추출물 투여군 모두에게서 사망동물이 전혀 관찰되지 않음에 따라 반수치사율 LD_{50}는 2,000mg/kg 이상인 것으로 판단된다.
2. 투여된 시험물질이 원인으로 의심되어지는 체중의 이상 변화나 독성에 의한 어떠한 이상 증상이 전혀 관찰되지 않았다.
3. 부검시 육안 관찰에 의한 외관상의 이상이나 내부 주요 장기의 이상 병변 소견을 전혀 관찰할 수 없었다.
4. 혈액 생화학적 지표들에 대한 측정 및 분석 결과, 대조군과 시험물질 투여군 사이에 유의한 차이는 없었다.

이상의 결과를 종합적으로 볼 때 오령산 열수 추출물은 ICR 마우스에서 어떠한 임상적 영향이나 독성을 나타내지 않았고 따라서 동 시험물질은 안전한 물질로 판단된다.

감사의 글

본 연구는 교육과학기술부 지원 한국한의학연구원 기관고유사업 K12050의 지원을 받아 수행되었음.

참 고 문 헌

1. 장중경. 상한론. 북경:신세계출판사. 2007:50-1.
2. 곽동렬. 금궤요약역해. 서울:성보사 부설 전통의학연구소. 2002:303-4.
3. 김광호, 문준전. 인지오령산의 간질환치료효과에 관한 연구. 경희한의대논문집. 1978;1:1-8.
4. 이상인. 오령산 및 가미오령산이 가토이뇨 작용에 미치는 영향. 경희한의대논문집. 1981;4:13-25.
5. 이영준, 지규용, 엄현섭. 대시호탕합오령산이 고혈압백서 및 고 Cholesterol 식이 백서에 미치는 영향. 대한동의병리학회지. 2000;14:48-69.
6. 김동우, 김영철, 고흥. 인진오령산가삼칠근이 흰쥐의 간섬유화 억제에 미치는 영향. 동의생리병리학회지. 2008;22:863-70.

7. Yamada K, Yagi G, Kanba S. Effectiveness of Gorei-san (TJ-17) for treatment of SSRI- induced nausea and dyspepsia: Preliminary observations. Clin Neuropharmacol. 2003;26: 112-4.
8. 신은정, 최한별, 한은정, 정성현. 오령산의 피오글리타존 부작용 경감 효과. 약학회지. 2007;51:307-12.
9. He L, Rong X, Jiang JM, Liu PQ, Li Y. Amelioration of anti-cancer agent adriamycin -induced nephrotic syndrome in rats by Wulingsan (Gorei-San), a blended traditional Chinese herbal medicine. Food Chem Toxicol. 2008;46:1452-60.
10. Tsai CH, Chen YC, Chen LD, Pan TC, Ho CY, Lai MT, Tsai FJ, Chen WC. A traditional Chinese herbal antilithic formula, Wulingsan, effectively prevents the renal deposition of calcium oxalate crystal in ethylene glycol- fed rats. Urol Res. 2008; 36:17-24.
11. Liu IM, Tzeng TF, Liou SS, Chang CJ. The amelioration of streptozotocin diabetes- induced renal damage by Wu-Ling-San (Hoelen Five Herb Formula), a traditional Chinese prescription. J Ethnopharmacol. 2009;124 :211-8.
12. Jeon WY, Lee MY, Shin IS, Lim HS, Shin HK. Protective effects of the traditional herbal formula Oryeongsan water extract on ethanol-induced acute gastric mucosal injury in rats. Evidence-based Complementary Alternative Medicine. 2012;2012: Article ID 438191.
13. Ahn YM, Cho KW, Kang DG, Lee HS. Oryeongsan (Wulingsan), a traditional Chinese herbal medicine, induces natriuresis and diuresis along with an inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system in rats. J Ethnopharmacol. 2012;141:780-5.
14. 남형신, 조충식, 김철중. 오령산의 약리기전에 대한 고찰. 대전대학교 한의학연구소 논문집. 2001;19:157-66
15. Hyuga S, Shiraishi M, Hori A, Hyuga M, Hanawa T. Effects of kampo medicines on MDR-1-mediated multidrug resistance in human hepatocellular carcinoma HuH-7/ PTX cells. Biol Pharm Bull. 2012;35:1729-39.
16. 신현규, 임병묵. 국내외 전통의학 연구기관의 연구개발 현황. 한국한의학연구원. 2002,
17. Jiang M, Yang J, Zhang C, Liu B, Chan K, Cao H, Lu A. Clinical studies with traditional Chinese medicine in the past decade and future research and development. Planta Med. 2010;76:2048-64.
18. Tang JL, Liu BY, Ma KW. Traditional Chinese medicine. Lancet. 2008;372:1938-40.
19. 이진만, 이상한, 김환묵. 약용식품으로 한약재의 이용. 식품산업과 영양. 2000;5:50-6.
20. 신인식, 김정훈, 하혜경, 서창섭, 이미영, 이호영, 이준경, 이남헌, 이진아, 이설림, 허정임, 신현규. Spargue-Dawley 랫드를 이용한 구미강활탕의 급성독성 연구. 대한한의학방제학회지. 2010;18:79-85.
21. 이지혜, 황윤환, 임남희, 조원경, 마진열. ICR 마우스를 이용한 삼소음 및 발효삼소음의 급성독성 연구. 대한한의학방제학회지. 2011;19:73-82.