

## 地黃白虎湯의 毒性效果에 關한 研究

羅達禮\*·金敬堯\*·李鍾德\*\*

### Study on the Toxicity of Jihwangbakhotang in Rats

*Dal-Rye Na, Kyung-Yo Kim, Jong-Duck Lee*

Dept. of Oriental Medicine, Graduate School of WonKwang Univ., Seoul, Korea

*Jihwangbakhotang* (地黃白虎湯) is made by Li Je Ma, the creator of the Four Constitutional Medicine. Single and 13 weeks oral repeated dose toxicity studies were conducted in Sprague Dawley rats of both sexes to elucidate the potential acute and subchronic toxicity of **JBT** extract and reversibility of any effects. In the single dose study, **JBT** extract was administered orally to rats with the dose of 2 g/kg and 8 g/kg. In the long term administration of 13 weeks, the **JBT** extract of 125 mg/kg/day, 500 mg/kg/day, 2000 mg/kg/day was administered to rats. The change of blood weight, urine volume, electrolyte in urine, hematological change, the change of blood chemistry, autopsy finding, and histological observation were researched, the results were as follows;

1. The lethal dose of **JBT** extract seems to be over 10 g/ kg, the single administration of **JBT** extract 8 g/kg showed no toxic signs except little increase of urine volume.
2. The change of body weight had the trend of decrease in the group of, but has no significance, and also the consumption of food and water had no changes.
3. The hematological changes induced by the 13 weeks administration of **JBT** extract showed the significance in the item of Hb, MCH, MCV, WBC in the group of 125 mg/kg/day.
4. In the test of blood chemistry, total cholesterol showed little decrease and A/G ratio showed little increase, but the change was not clear, and the standard error was large. So the result was

\* 원광대학교 한의과대학 사상의학교실

\*\* 원광대학교 광주원광병원

obtained insignificantly and the toxicity of **JBT** extract was not observed.

5. In the male group after recovery period, the level of cholesterol and triglyceride decreased slightly, but the result was not significant.
6. In the urine test, the little change of electrolyte was appeared, but it seemed not to be the result induced by the toxicity of **JBT** extract.
7. In each group of male and female rats, the weight change of organ and the serum histological changes was observed, but the result did not showed the dose dependent toxicity. So the toxicity of **JBT** extract was not regarded.

In the conclusion, the toxicity of **JBT** extract was not observed in the single dose treatment and long term repetitive administration of **JBT** extract.

## I. 緒 論

地黃白虎湯은 朝鮮末 喜怒哀樂의 性情으로 말미암아 “人稟臟理 有四不同”이라 하여 四象體質과 各體質에 따른 生理·病理를 體系化시켜 四象醫學을 創始한 李濟馬(1837-1900)<sup>1)</sup>의 《東醫壽世保元》에 처음 收錄된 處方으로 脾大腎小한 臟局을 지닌 少陽人의 病證을 治療하며, 張<sup>2)</sup>의 白虎湯 變方으로 構成藥物은 石膏, 生地黃, 知母, 獨活, 防風 等이다<sup>3-6)</sup>. 少陽人의 病證은 크게 脾受寒表寒病과 胃受熱裏熱病으로 나뉘어지는데 이 중 胃受熱裏熱病은 胸膈熱證과 裏熱便閉證으로 區分되며 脾胃의 清陽이 上升하지 못하여 頭部나 面部 等 上焦部位에 風熱이 생기는 胸膈熱證의 症勢가 甚하면 大腸의 清陽이 上升되지 못하고 衰弱해져 裏熱便閉證이 생기게 되는데 이때 使用하는 處方이다<sup>4)</sup>.

白虎湯은 張<sup>2)</sup>의 《傷寒論》에 “脈滑而厥者 裏有熱也 白虎湯主之 傷寒 脈浮滑 此表有熱 裏有寒 白虎湯主之”라 하여 陽明經證을 治療하는 處方으로 構成藥物은 石膏, 知母, 粳米, 甘草 等이다.<sup>2,7-14)</sup>

地黃白虎湯의 主要藥物인 石膏는 硫酸鹽類鑛物에

屬한 天然含水硫酸鈣수(CaSO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O)으로 性味는 辛·甘·寒·無毒으로 清熱降火 除煩止渴 發汗解肌의 效能이 있어 身熱 煩燥 煩渴 口乾 頭痛 譫語 小便赤 瘡瘍 等に 使用하며<sup>13,15-23)</sup> 四象醫學의 으로 是 腎臟의 으뜸가는 藥으로 腎元氣가 弱하여 外熱이 胃氣를 犯할 때 使用한다고 하여 保命之主가 陰清之氣이며 表陰降氣와 清裏熱을 病證 治療原則으로 하는 少陽人의 藥物로 配屬되어 少陽人裏熱病의 通大便之藥이다<sup>3-4)</sup>.

白虎湯과 石膏에 관한 實驗研究로 황 등<sup>24)</sup>은 白虎湯과 人蔘白虎湯이 血清內 insulin, glucose, triglyceride, total-cholesterol의 減少와 細胞의 insulin 脫顆粒을 抑制하여 高血糖의 改善과 2次의 高脂血症의 改善作用이 뚜렷함을 證明하였고 유 등<sup>25)</sup>은 白虎湯과 白虎加桂枝湯이 消炎效果와 함께 刺戟한 單核球의 IL-8 生産을 抑制하므로 류마티드 關節炎에 應用할 수 있다고 하였고 郭 등<sup>26)</sup>은 人工的으로 發熱을 誘發시킨 實驗動物에 生石膏 煎湯液 投與時 解熱作用이 있다 하였고 伊<sup>27)</sup>는 白鼠에 石膏 煎湯液을 長期服用시키면 脾臟과 胸腺에서 calcium이 增加하고 腦下垂體, 副腎, 顎下腺, 腺

臟, 血清에서는 calcium이 減少한다고 하여 白虎湯과 石膏에 關한 研究報告는 있었으나 地黃白虎湯의 毒性效果에 關한 報告는 없었다. 最近 日本 등에서 韓藥의 長期投與로 인한 副作用과 韓藥材 중 에서 鑛物質 및 重金屬成分 藥物의 有害與否에 對한 論亂이 問題가 되고 있다<sup>28-33)</sup>.

이에 著者는 本 研究에서 黃酸鹽類鑛物인 石膏 등이 包含된 地黃白虎湯의 長·短期 投與로 인한 白鼠의 毒性效果를 試驗하기 위하여 1回 投與 및 13週間의 長期投與로 인한 毒性試驗과, 4週間의 毒性恢復試驗을 實施하여 有意한 結果를 얻었기에 報告하는 바이다.

## II. 實驗方法 및 材料

### 1. 材 料

#### 1) 動 物

本 研究에 使用된 動物은 圓光大學校 韓醫科大學 動物 飼育室에서 分離 飼育된 Sprague Dawley 系統의 白鼠를 使用하였다. 動物들의 食餌供給은 자유롭게 하였으며, 12時間 間隔으로 明暗을 調節 하고, 21-23℃ 溫度와 45% 内外의 一定한 濕度를 維持하여 飼育하고 實驗 開始前에 飼育室 環境에

充分히 適應하도록 한 後 實驗에 利用하였다.

#### 2) 藥材

實驗에 使用한 藥材는 市中에서 購入하여 圓光大學校 附屬韓方病院에서 鑑定하고 嚴選하였으며, 處方은 東醫壽世保元에 收錄된 地黃白虎湯으로 構成 內容과 一貼의 分量은 다음과 같다. (Table 1).

#### 3) 檢液調製

地黃白虎湯 粉末 400 g을 蒸溜水 3000ml와 함께 환저플라스크에 넣고 冷却器를 附着하여 2時間동안 電熱器로 煎湯한 後 3000rpm에서 20分間 遠心分離하여 上清液을 取한 다음, 濾過紙로 濾過한 濾液을 減壓回轉蒸發器를 利用하여 減壓濃縮한 後 凍結 乾燥器에서 24時間 凍結乾燥하여 乾燥엑스 38.7g을 製造하였다. 이 乾燥엑스를 蒸溜水로 再調整하여 使用하였으며, 各種器具는 滅菌하여 使用하였다.

### 2. 方法<sup>34-37)</sup>

#### 1) 單獨投與 毒性試驗

##### ① 試料의 投與

上記의 方法으로 抽出한 地黃白虎湯 乾燥抽出物을 使用하였다. 均一하게 溶解될 수 있는 最高濃度

〈Table 1〉 Prescription of Jihwangbakhotang

韓藥名	生藥名	用量(gr)
石膏	GYPSUM FIBROSUM	37.50(gr)
生地黃	RHIZOMA REHMANNIAE	15.00(gr)
知母	RIZOMA ANEMARRHENAE	7.50(gr)
獨活	RADIX ARALIA CORDATAE	3.75(gr)
防風	RADIX LEDEBOURIELLAE	3.75(gr)
Total amount		67.50(gr)

라고 생각되는 200 mg/ml의 농도로 증류수에 현탁하여 最大投與用量을 40 ml/kg로 생각하고 8 g/kg과 그 1/4인 2 g/kg의 用量을 設定하였다. 對照群에는 注射用 증류수 40 ml를 投與하였다. 動物의 數는 各 群 마다 雌雄 10마리씩으로 하였으며 試料 投與 前日은 絶食하였다. 投與 4時間 後 觀察을 終了하고 再給食하였다.

## ② 毒性效果의 觀察 및 檢査

投與日에는 2時間부터 4, 6, 8時間에 觀察하였으며 2日째에는 1日 1回 觀察하였다. 重量은 電子 저울을 利用하였으며 試料 投與後 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12日에 測定하였다. 投與後 14日째에는 ether 痲醉下에서 放血致死하여 各 各 主用臟器와 組織을 肉眼 觀察하였다.

## 2) 長期投與 毒性試驗

### ① 試料의 投與

單獨投與 試驗에서와 같이 上記의 方法으로 抽出한 地黃白虎湯 乾燥抽出物을 使用하였다. 試料을 증류수에 현탁하여 經口投與하였다. 또한 實驗期間 중 地黃白虎湯 抽出物이 變하지 않도록 安全하게 保管된 狀態에서 實施하였다.

投與用量은 單獨投與의 毒性效果가 크게 나타나지 않았으므로 投與用量을 10 ml로 하여 最大 溶解可能濃度로 생각되는 200 mg/ml 로 算出된 2000 mg/kg/day를 最大用量으로 하여 各 實驗群 마다 1/4로 濃度를 設定하여 500, 125 mg/kg/day로 設定하였다. 對照群에는 증류수만을 投與하였다. 投與用量은 每日 投與하기 前에 測定한 體重에 依據하여 算出하였다. 動物數는 各 群 마다 12마리로 하였다. 對照群 및 2000 mg/kg/day 投與群에는 8마리의 恢復性 試驗群을 設定하였다. 投與期間은 13週로 하였으며, 投與期間 終了後 對

照群 및 2000 mg/kg/day의 恢復性試驗群을 除外하고 生存한 動物을 모두 解剖하여 各種 檢査를 施行하였다.

### ② 毒性效果의 觀察 및 檢査

投與 및 恢復의 全實驗 期間동안 一般的인 樣相을 觀察하였으며 每週 1回씩의 觸診을 實施하였다. 動物의 體重, 攝取量 및 飲水量은 投與 開始 前부터 實驗終了期間 까지 每週 1回 測定하였다. 試料 投與期間 終了 後 및 恢復期間 終了 後에 全 實驗 動物에서 血液 및 尿試料을 採取하였다.

### 3) 血液과 尿의 檢査

血液學的 檢査를 위하여 ether 痲醉下에서 眼窩 靜脈叢으로부터 實施하였으며 EDTA를 處理한 bottle에 採血하여 全血을 使用하고, 血液化學的 檢査를 위하여 2000 rpm에서 20分間 遠心分離하여 血漿을 얻었다. 採尿는 絶食, 絶水下에서 4時間 metabolic cage로 採取하였다. 血液學的 檢査 및 血液化學的 檢査는 自動血球測定器와, 血漿化學分析은 自動分析器(Gilford IMPAT 400E)와 CIBA Kit 및 spectrophotometer를 利用하여 測定하였다.

### 4) 臟器의 重量과 組織의 顯微鏡學上的 觀察

投與 및 恢復期間 終了 後 屠殺 解剖하여 肉眼觀察하고 臟器를 摘出하여 重量을 測定하고 腦, 下垂體, 甲狀腺, 胸腺, 心臟, 肺臟, 肝臟, 脾臟, 腎臟, 副腎, 前立腺의 重量을 測定한 後 臟器의 組織을 10% 緩衝 포르말린 溶液에 固定하였으며, 薄切하여 H&E 染色을 實施하여 顯微鏡上的 觀察을 實施하였다.

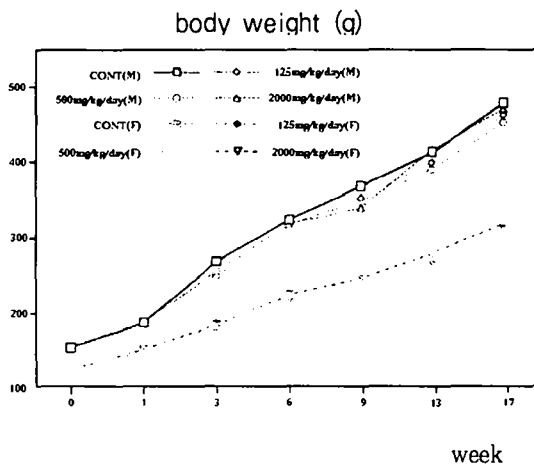
### 5) 統計處理

統計處理은 unpaired test에 準하였고, 實驗值의 表現은 mean S.D.로 하였으며, p-value가 最大值 0.05以下인 경우를 有意한 것으로 判定하였다.

## Ⅲ. 實驗成籍

### 1. 單獨投與 毒性試驗

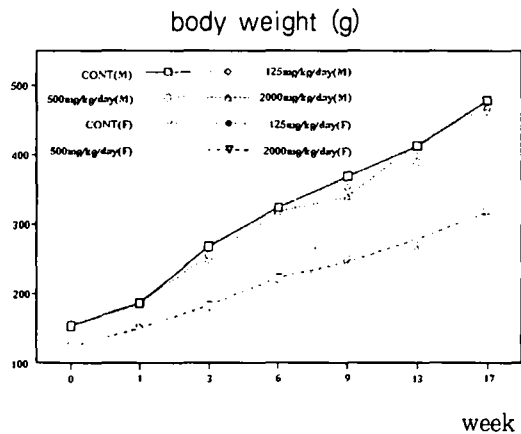
雌雄의 各 實驗群에서 死亡한 例는 없었다. 一般의 症狀의 變化는 8 g/kg 投與群에서 1-2時間에 尿量의 增加가 觀察되었고 體重의 變化에 對해서는 有意한 變化가 觀察되지 않았다. 投與後 14日째의 剖檢 所見에서도 特別하게 顯著한 所見은 없었다 (Fig. 1).



〈Fig. 1〉 Body weight changes after a single oral administration of JBT water extract in rats.

### 2. 長期投與 毒性試驗

地黃白虎湯 抽出物의 13週 投與로 인한 一般의 狀態는 큰 變化가 認知되지 않았다. 雌雄白鼠의 體重變化는 Fig. 2에 結果를 나타냈으며, 總體重 增加量은 Table 2-1에 제시하였다. 雄性白鼠群에서 500, 2000 mg/kg/day 投與群에서 약간의 體重減少가 認定되었으나 有意性은 없었다. 먹이의 攝取量의 變化는 Fig. 3에 提示하였으며, 總攝取量은 Table 2-2에 나타내었다. 實驗群사이의 顯著한 變化는 認定되지 않았다. 總飲水量을 Table 2-3에 나타냈으며, 모든 實驗群에서 對照群과 類似한 飲水量의 增加를 나타내 實驗群의 뚜렷한 變化를 觀察할 수 없었다.



〈Fig. 2〉 Body weight changes of rats treated orally with JBT extract for 13 weeks followed by a 4-week recovery period.

<Table 2-1> Total body weight gain of rats treated orally with Jihwangbaktotang extract for 13 weeks followed by a 4-week recovery period

Period	13 weeks				17 weeks	
	0	125	500	2000	0	2000
(Male)						
Body weight gain (g)	246*	236	229	244	255	291
% of control group	-	96	93	99	-	114
(Female)						
Body weight gain (g)	148	144	145	145	157	174
% of control group	-	97	98	98	-	110

\*Group mean

<Table 2-2> Total food consumption of rats treated orally with Jihwangbaktotang extract for 13 weeks followed by a 4-week recovery period

Period	13 weeks				17 weeks	
	0	125	500	2000	0	2000
(Male)						
Body weight gain (g)	2657*	2577	2524	2603	2987	3017
% of control group	-	97	95	98	-	101
(Female)						
Body weight gain (g)	1762*	1744	1726	1746	2512	2587
% of control group	-	99	98	99	-	103

\*Group mean

### 3. 血液學的 檢査에 미치는 影響

血液學的 檢査上에서 雄性白鼠群에서는 試料投與 期間 終了 後 125 mg/kg/day과 500 mg/kg/day 投與群에서 Hb, MCH, MCV, WBC 등에서 약간의 有意性있는 變化가 認定되기는 하였지만 2000 mg/kg/day 投與群에서는 별 變化를 보이지 않았고, 다른 所見에서도 큰 差異를

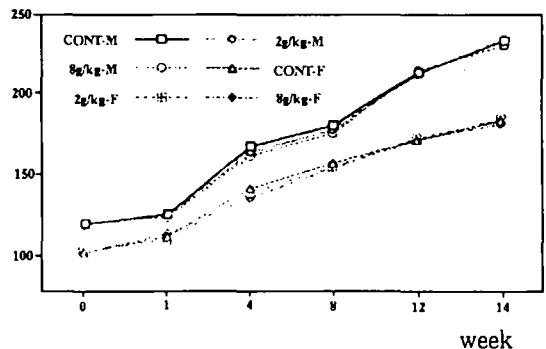
<Table 2-3> Total water consumption of rats treated orally with Jihwangbaktotang extract for 13 weeks followed by a 4-week recovery period

Period	weeks 0-13				weeks 0-17	
	0	125	500	2000	0	2000
(Male)						
Body weight gain (g)	2987*	3077	2957	3106	3547	3760
% of control group	-	103	99	104	-	106
(Female)						
Body weight gain (g)	2216*	2305	2326	2371	2548	2930
% of control group	-	104	105	107	-	115

\*Group mean

보이지 않아 偶發的인 所見으로 생각되어진다. 또한 雄性實驗群의 恢復期間 終了 後의 檢査에서는 2000 mg/kg/day 投與群에서 WBC의 增加 약간 보이거나 有意한 水準도 아니며 다른 群에서의 變化도 없고, 投與期間 終了 後의 群에서는 별 變化가 없는 것으로 보아 역시 偶發的인 所見으로 생각된다. 雌性實驗群의 投與期間 終了 後의 實驗群에서는 2000 mg/kg/day를 投與한 群에서 MCH, MCV

food consumption (g/rat/week)



<Fig. 3> Food consumption of rats treated orally with JBT extract for 13 weeks followed by a 4-week recovery period

<Table 3-1> Hematological findings in male rats treated orally with Jihwangbaktotang extract for 13 weeks followed by a 4-week recovery period

Period	End of administration				End of recovery		
	Dose(mg/kg/day)	0	125	500	2000	0	2000
No. of animals		12	12	12	12	8	8
Hb (g/dl)		15.3±0.4	15.5±0.5	15.4±0.8	15.5±0.5	15.3±0.5	15.1±0.5
RBC (×1012/l)		7.92±0.31	7.82±0.27	7.87±0.42	7.91±0.32	7.83±0.32	7.68±0.27
Ht (%)		0.441±0.012	0.423±0.013	0.432±0.021	0.432±0.021	0.421±0.024	0.414±0.023
MCH (pg)		19.5±0.5	20.5±0.7	19.6±0.57	19.5±0.8	20.3±0.7	20.5±0.1
MCV (fl)		55±1	55±2	56±2	54±2	54±2	53±1
MCHC (%)		36.2±0.7	35.6±0.7	36.3±0.5	36.3±0.8	36.6±0.8	37.3±0.5**
Retic (%)		1.3±0.2	1.2±0.6	1.3±0.3	1.4±0.3	2.1±1.0	2.5±0.9
WBC (×109/l)		11.6±1.5	10.8±2.8	11.2±3.1	10.3±1.2	13.7±1.6	13.9±2.5
Neutro (×109/l)		1.4±0.3	1.5±1.0	1.3±0.4	1.2±0.4	1.4±0.5	1.3±0.6
Lympho (×109/l)		10.6±2.1	9.2±2.5	10.1±3.2	9.4±1.4	11.1±1.4	12.2±2.2
Mono (×109/l)		0.2±0.1	0.2±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1	0.2±0.1	0.2±0.2
Eosino (×109/l)		0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.2	0.1±0.1
PLT (×109/l)		741±114	846±126	758±113	823±121	765±69	816±186
Clotting time(sec)		26±1	26±1	26±1	25±1	26±1	25±2

Each value represents mean±S.D.

Significantly different from control : \*P<0.05, \*\*P<0.01

<Table 3-2> Hematological findings in female rats treated orally with Jihwangbaktotang extract for 13 weeks followed by a 4-week recovery period

Period	End of administration				End of recovery		
	Dose(mg/kg/day)	0	125	500	2000	0	2000
No. of animals		12	12	12	12	8	8
Hb (g/dl)		15.3±0.5	15.2±0.5	15.2±0.6	15.3±0.6	14.9±0.6	14.6±0.5
RBC (×1012/l)		7.33±0.25	7.26±0.25	7.29±0.35	7.16±0.22	7.15±0.25	7.21±0.17
Ht (%)		0.424±0.023	0.421±0.021	0.443±0.019	0.415±0.023	0.411±0.017	0.421±0.021
MCH (pg)		20.6±0.7	21.2±0.5	20.8±0.5	21.5±0.7	21.3±0.8	21.4±0.6
MCV (fl)		57±2	57±2	57±2	58±2	57.6±1.6	57.1±1.4
MCHC (%)		35.8±0.78	36.1±0.90	36.0±0.8	36.4±0.4	36.5±0.8	36.5±0.7
Retic (%)		1.3±0.5	1.4±0.4	1.4±0.7	1.4±0.4	2.1±0.4	2.1±0.6
WBC (×109/l)		7.6±1.6	7.5±1.5	7.7±1.6	8.2±2.1	7.2±1.5	8.4±2.1
Neutro (×109/l)		0.7±0.3	0.7±0.3	0.5±0.3	0.7±0.5	0.7±0.3	0.7±0.4
Lympho (×109/l)		6.3±1.6	6.6±2.1	6.5±1.5	7.3±1.7	6.6±1.1	7.5±2.1
Mono (×109/l)		0.1±0.1	0.2±0.1	0.2±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1
Eosino (×109/l)		0.1±0.2	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1	0.1±0.1
PLT (×109/l)		742±127	741±132	698±121	687±132	723±99	725±97
Clotting time(sec)		24±2	24±2	25±2	24±2	22±3	22±3

Each value represents mean±S.D.

Significantly different from control : \*P<0.05

가 약간 增加하는 結果를 나타냈으나 그 變化가 微  
微하고 恢復期間의 實驗群 등에서는 거의 變化를  
보이지 않아 이것 역시 별 有意한 結果가 아닌 것  
으로 생각된다(Table 3-1, 3-2).

#### 4. 血液化學的 檢査에 미치는 影響

血液化學的 檢査上에서는 雄性群의 投與期間 終  
了後의 結果에서 2000 mg/kg/day를 投與한 群에  
서 Total cholesterol이 약간 減少하는 結果를 보  
이며, AST, ALT, LDH등에서는 活性이 약간 늘  
어나거나 줄어들어 用量依存的으로 一定한 結果를  
보이지 않고 또한 恢復期間 終了 後의 結果에서는  
對照群에 比하여 差異를 보이지 않으므로 이러한

<Table 4-1> Clinical chemistry of male rats treated orally with Jihwangbakhotang extract for 13 weeks followed by a 4-week recovery period

Period	End of administration				End of recovery		
	Dose(mg/kg/day)	0	125	500	2000	0	2000
No. of animals		12	12	12	12	8	8
Bun (mmol/l)		6.8±0.7	7.1±0.7	7.2±0.6	7.0±0.5	6.6±0.6	6.3±0.7
Glu (mmol/l)		9.63±1.37	9.67±1.48	9.32±1.06	9.41±0.91	10.21±0.92	9.76±0.70
Na (mmol/l)		146±2	148±1	149±3	151±2	145±3	149±2
K (mmol/l)		4.4±0.6	4.6±0.6	4.4±0.5	4.5±0.6	4.4±0.5	4.2±0.3
Cl (mmol/l)		102±4	103±1	105±3	108±4	109±4	105±2
TP (g/l)		67±6	69±2	71±2	73±2	71±1	70±2
Alb (g/l)		35±2	36±2	34±1	36±2	34±1	36±1
A/G		0.96±0.08	1.02±0.09	0.99±0.09	1.01±0.09**	0.98±0.01	0.909±0.05
T-Cho (mmol/l)		2.8±0.5	2.3±0.4**	2.6±0.5	2.3±0.3**	2.6±0.5	2.1±0.3**
CRE (μmol/l)		52±4	53±3	52±3	52±4	51±6	52±4
Ca (mmol/l)		2.67±0.13	2.65±0.13	2.64±0.07	2.62±0.05	2.710.059	2.66±0.07
IP (mmol/l)		1.82±0.25	1.86±0.22	1.92±0.19	1.84±0.21	1182±0.16	1.86±0.15
T-Bil (μmol/l)		1.7±0.6	1.9±0.8	1.7±0.6	1.6±0.5	1.6±0.5	1.7±0.4
TG (mmol/l)		2.64±0.87	2.16±0.64	2.13±0.67	2.32±0.43	2.65±0.65	3.12±0.85
UA (μmol/l)		33±18	32±16	34±21	39±13	45±21	39±16
Fe (mmol/l)		175±31	167±29	175±21	167±21	213±32	228±20
AST (IU/l)		82±15	79±12	83±12	79±6	72±7	77±8
ALT (IU/l)		55±7	55±9	58±6	48±5*	54±13	59±12
ALP (IU/l)		318±56	323±98	354±62	315±96	298±87	265±67
LDH (IU/l)		396±274	316±121	345±156	364±121	287±121	269±116
CPK (IU/l)		265±152	232±132	213±121	223±113	189±76	193±72

Each value represents mean±S.D.

Significantly different from control : \*P<0.05, \*\*P<0.01

<Table 4-2> Clinical chemistry of female rats treated orally with Jihwangbakhotang extract for 13 weeks followed by a 4-week recovery period

Period	End of administration				End of recovery		
	Dose(mg/kg/day)	0	125	500	2000	0	2000
No. of animals		12	12	12	12	8	8
Bun (mmol/l)	6.9±1.1	7.2±0.9	7.6±1.0	7.2±0.7	5.9±0.4	6.1±0.8	
Glu (mmol/l)	9.21±0.98	9.26±1.12	9.38±1.21	9.54±1.07	9.13±0.46	8.94±0.51	
Na (mmol/l)	148±3	146±2	146±2	145±1	149±1	145±2	
K (mmol/l)	3.9±0.5	3.8±0.6	3.9±0.6	4.2±0.4	3.9±0.2	3.7±0.4	
Cl (mmol/l)	103±2	104±2	103±1	102±3	104±2	102±2	
TP (g/l)	73±4	70±3	71±4	72±3	76±2	79±3	
Alb (g/l)	39±2	39±2	38±3	39±2	41±2	44±2	
A/G	1.12±0.06	1.13±0.09	1.21±0.11	1.23±0.07	1.31±0.12	1.34±0.19	
T-Cho (mmol/l)	2.5±0.5	2.4±0.4	2.5±0.6	2.4±0.5	2.7±0.6	3.1±0.7	
CRE (μmol/l)	54±3	55±3	56±3	55±3	56±2	55±3	
Ca (mmol/l)	2.67±0.11	2.65±0.14	2.66±0.14	2.65±0.12	2.71±0.07	2.76±0.09	
IP (mmol/l)	1.56±0.26	1.61±0.21	1.59±0.21	1.63±0.35	1.64±0.14	1.73±0.15	
T-Bil (μmol/l)	1.8±0.3	1.7±0.5	1.9±0.5	1.7±0.5	1.7±0.5	1.8±0.5	
TG (mmol/l)	1.51±0.34	1.87±0.46	1.57±0.41	1.41±0.43	1.98±0.54	2.07±0.78	
UA (μmol/l)	37±9	42±13	46±13	49±13	37±8	38±7	
Fe (mmol/l)	354±45	351±83	349±61	359±65	397±67	421±65	
AST (IU/l)	87±21	89±11	91±23	93±15	87±18	97±17	
ALT (IU/l)	69±13	62±12	62±21	64±12	78±21	87±26	
ALP (IU/l)	239±45	234±35	245±64	248±43	231±43	237±43	
LDH (IU/l)	478±89	437±79	476±121	513±132	497±38	512±71	
CPK (IU/l)	232±67	214±59	254±89	287±68	187±43	236±68	

Each value represents mean±S.D.

結果 역시 地黃白虎湯의 投與보다는 一時的이고 管理上의 問題나 動物의 個別的 差異 등의 偶發的 所見으로 생각된다. 또한 A/G ratio가 약간 上升하는 結果를 보이나 變化量이 微微하고, 偏差가 큰 것은 用量依存인 結果보다는 個別的 差異에 의한 偶發的 要因으로 보아 地黃白虎湯 投與로 인한 毒性效果로 認定하기가 어려웠다. 雄性群의 恢復期間 終了 後의 檢査에서 2000 mg/kg/day 投與群과 投與期間 終了 後의 檢査에서 500 mg/kg/day 投與群에서 各各cholesterol 과 triglyceride가 약간

減少하는 結果를 보이지만 有意한 結果는 아니며, 雌性白鼠群에서는 投與期間 終了 後의 檢査上에서 나 恢復期間 終了 後의 檢査上에서 뚜렷한 變化가 認定되지 않았다(Table 4-1, 4-2).

### 5. 尿의 化學的 檢査에 미치는 影響

尿의 化學的 檢査上 尿의 반정량시험과 尿浸渣 檢査上 異常이 發見되지 않았고, 雌性白鼠群에서는 投與期間 終了 後의 檢査에서 2000 mg/kg/day

投與群에서 電解質 중에서 K가 약간 減少하는 結果를 보이지만 差異가 微微하였고 用量依存的인 減少가 아니었으며, 統計値의 偏差가 큰 結果는 地黃白虎湯의 毒性效果보다는 偶發的 素因으로 생각할 수 있다. 다른 實驗群에서는 各 檢査 項目別로 差異를 認定하기 어려웠다. 雌性白鼠의 實驗群에서 投與期間 終了 後의 檢査上 2000 mg/kg/day 投與群에서 K와 Cl이 減少하는 結果를 보이지만 이것들은 尿중의 電解質 變化가 正常範圍를 크게 벗어나지 않은 것들이므로 이런 結果들은 地黃白虎湯의 毒性效果로 나타나는 結果라고 생각하기가 힘들 것이

다. 雌性實驗群의 恢復期間 終了 後의 檢査에서 2000 mg/kg/day 投與群에서 약간의 尿量의 增加가 보이고 尿比重의 減少가 나타났으나 이것은 正常範圍內의 變化로 判斷되어지며 毒性效果의 所見은 아닌 것으로 여겨진다(Table 5-1, 5-2).

### 6. 剖檢을 통한 重量 測定과 剖檢所見 觀察

剖檢을 통하여 얻어진 各種 臟器의 絶對重量을 測定하였고 또한 共分散分析의 結果를 提示하였다. 雄性實驗群의 投與期間 終了 後의 檢査에서는 500

<Table 5-1> Urinalysis of male rats treated orally with Jihwangbakhotang extract for 13 weeks followed by a 4-week recovery period

Period	End of administration				End of recovery		
	Dose(mg/kg/day)	0	125	500	2000	0	2000
No. of animals		12	12	11	12	8	8
pH		8.4±0.5	8.5±0.6	8.4±0.4	8.6±0.5	8.7±0.6	8.8±0.7
SG		1.029±0.007	1.031±0.006	1.027±0.009	1.026±0.007	1.025±0.008	1.029±0.007
Vol (ml/4hrs)		2.6±0.6	2.7±1.1	2.9±1.1	2.3±0.9	3.8±1.1	3.6±1.1
U. Na (mmol/l)		98±17	83±16b)	87±13	84±14d)	84±15	98±24
U. K (mmol/l)		135±21	124±19*b)	135±21	122±18d)	128±21	132±23
U. Cl (mmol/l)		95±19a)	85±16b)	87±14c)	94±13d)	89±17	97±17

Each value represents mean±S.D. Significantly different from control : \*P<0.05

<Table 5-2> Urinalysis of female rats treated orally with Jihwangbakhotang extract for 13 weeks followed by a 4-week recovery period

Period	End of administration				End of recovery		
	Dose(mg/kg/day)	0	125	500	2000	0	2000
No. of animals		10	10	9	9	8	8
pH		8.4±0.7	8.2±0.6	8.5±0.7	8.0±0.5	7.8±0.8	8.1±0.7
SG		1.033±0.006	1.031±0.006	1.032±0.007	1.028±0.011	1.033±0.007	1.026±0.011
Vol (ml/4hrs)		1.8±0.6	1.4±0.7	1.3±0.8	2.7±1.1	1.8±0.8	2.2±1.5
U. Na (mmol/l)		97±12	101±16	108±21	89±13	101±12	99±18
U. K (mmol/l)		189±18	156±22	176±18	141±24**	159±21	112±16
U. Cl (mmol/l)		121±17	127±21	117±15	99±15*	89±15	92±14

Each value represents mean±S.D. Significantly different from control : \*P<0.05, \*\*P<0.01

<Table 6-1> Absolute organ weights of male rats treated orally with Jihwangbakhotang extract for 13 weeks followed by a 4-week recovery period

Period	End of administration				End of recovery		
	Dose(mg/kg/day)	0	125	500	2000	0	2000
No. of animals		12	12	12	12	8	8
Body weight (g)		377±32	365±33	357±42	354±38	414±39	437±41
Adrenals (g)		0.049±0.006	0.052±0.011	0.056±0.007	0.052±0.005	0.058±0.008	0.053±0.007*
Brain (g)		2.09±0.06	2.06±0.07	2.07±0.07	2.04±0.07	2.06±0.08	2.12±0.08
Heart (g)		1.44±0.12	1.46±0.06	1.42±0.11	1.37±0.09	1.46±0.1	1.54±0.16
Kidneys (g)		3.23±0.21	3.12±0.21	3.06±0.25	3.04±0.34	3.53±0.41	3.51±0.24
Liver (g)		16.85±1.76	15.92±1.97	15.48±2.13	16.31±2.82	19.21±2.82	20.21±1.53
Lungs (g)		1.68±0.15	1.66±0.12	1.59±0.14	1.56±0.12	1.76±0.16	1.81±0.13
Pituitary (g)		0.011±0.002	0.010±0.001	0.009±0.002	0.011±0.001	0.012±0.001	0.014±0.001
Prostate (g)		0.78±0.14	0.69±0.23	0.78±0.28	0.82±0.25	0.84±0.22	0.83±0.32
Spleen (g)		0.87±0.09	0.79±0.11	0.75±0.15	0.77±0.07	0.87±0.25	0.89±0.11
Testes (g)		4.89±0.45	4.74±0.35	4.76±0.37	4.74±0.21	4.97±0.21	5.23±1.28
Thymus (g)		0.36±0.06	0.29±0.04**	0.31±0.06	0.28±0.03**	0.33±0.08	0.29±0.07
Thyroids (g)		0.028±0.004 <sup>a)</sup>	0.026±0.004	0.028±0.006	0.029±0.005	0.029±0.004	0.032±0.003

Each value represents mean±S.D. Significantly different from control : \*P<0.05, \*\*P<0.01 <sup>a)</sup> : n=1

<Table 6-2> Absolute organ weights of female rats treated orally with Jihwangbakhotang extract for 13 weeks followed by a 4-week recovery period

Period	End of administration				End of recovery		
	Dose(mg/kg/day)	0	125	500	2000	0	2000
No. of animals		12	11	12	12	8	8
Body weight (g)		254±14	253±19	247±15	246±18	267±22	278±19
Adrenals (g)		0.055±0.012	0.061±0.011	0.057±0.007	0.056±0.006	0.061±0.008	0.063±0.09
Brain (g)		1.83±0.04	1.84±0.06	1.87±0.06	1.83±0.08	1.84±0.07	1.87±0.08
Heart (g)		0.95±0.11	0.93±0.11	0.95±0.09	0.94±0.10	0.96±0.08	1.02±0.10
Kidneys (g)		1.77±0.13	1.81±0.12	1.78±0.13	1.78±0.14	1.95±0.15	2.04±0.16
Liver (g)		8.34±0.75	8.75±0.97	8.38±0.76	8.12±0.72	9.45±0.96	10.43±0.89
Lungs (g)		1.22±0.13	1.24±0.12	1.23±0.11	1.21±0.12	1.24±0.11	1.32±0.11
Pituitary (g)		0.063±0.012	0.064±0.011	0.073±0.023	0.069±0.011	0.076±0.012	0.083±0.013
Prostate (g)		0.012±0.003	0.011±0.002	0.010±0.002	0.012±0.002	0.014±0.003	0.015±0.002
Spleen (g)		0.49±0.05	0.51±0.05	0.52±0.05	0.51±0.04	0.57±0.07	0.58±0.06
Testes (g)		0.23±0.05	0.24±0.03	0.23±0.03	0.24±0.05	0.20±0.07	0.23±0.03
Thymus (g)		0.021±0.005	0.023±0.005	0.020±0.005	0.022±0.003	0.021±0.003	0.024±0.005
Uterus (g)		0.96±0.43	0.86±0.26	0.79±0.22	0.94±0.32	0.78±0.19	0.79±0.13

Each value represents mean±S.D.

<Table 7-1> Organ weights (covariance analysis) of male rats treated orally with Jihwangbakhotang extract for 13 weeks followed by a 4-week recovery period

Period	End of administration				End of recovery		
	Dose(mg/kg/day)	0	125	500	2000	0	2000
No. of animals		12	12	12	12	8	8
Body weight (g)		364±13	359±14	356±15	361±14	454±24	461±27
Adrenals (g)		0.045±0.002	0.049±0.002	0.051±0.002	0.050±0.002	0.059±0.003	0.055±0.005
Brain (g)		2.01±0.03	2.01±0.02	2.00±0.02	2.01±0.02	2.08±0.02	2.11±0.02
Heart (g)		1.37±0.03	1.39±0.03	1.38±0.04	1.41±0.03	1.53±0.03	1.54±0.03
Kidneys (g)		3.04±0.08	3.02±0.07	3.01±0.08	3.03±0.09	3.51±0.12	3.48±0.11
Liver (g)		17.01±0.46	15.97±0.47	15.82±0.45	16.21±0.52	20.01±0.48	19.79±0.51
Lungs (g)		1.54±0.04	1.58±0.03	1.56±0.04	1.55±0.04	1.76±0.05	1.83±0.05
Pituitary (g)		0.009±0.001	0.009±0.000	0.009±0.000	0.010±0.000	0.010±0.001	0.011±0.001
Prostate (g)		0.71±0.06	0.69±0.08	0.71±0.08	0.82±0.08	0.81±0.04	0.80±0.09
Spleen (g)		0.79±0.04	0.73±0.03	0.72±0.03	0.76±0.03	0.96±0.05	0.91±0.06
Testes (g)		4.64±0.12	4.47±0.11	4.41±0.12	4.65±0.10	4.78±0.21	5.23±0.31
Thymus (g)		0.34±0.02	0.29±0.02	0.30±0.02	0.26±0.02**	0.31±0.03	0.29±0.04
Thyroids (g)		0.025±0.001	0.024±0.001	0.024±0.001	0.024±0.001	0.027±0.002	0.028±0.002

Each value represents mean±S.D. Significantly different from control : \*P<0.05, \*\*P<0.01

<Table 7-2> Organ weights (covariance analysis) of female rats treated orally with Jihwangbakhotang extract for 13 weeks followed by a 4-week recovery period

Period	End of administration				End of recovery		
	Dose(mg/kg/day)	0	125	500	2000	0	2000
No. of animals		12	11	12	12	8	8
Body weight (g)		244±17	246±15	242±14	246±16	272±13	277±14
Adrenals (g)		0.048±0.004	0.051±0.003	0.049±0.004	0.051±0.003	0.062±0.005	0.061±0.004
Brain (g)		1.80±0.02	1.82±0.03	1.81±0.02	1.83±0.02	1.84±0.02	1.86±0.04
Heart (g)		0.93±0.06	0.91±0.04	0.93±0.04	0.94±0.03	1.01±0.03	1.02±0.03
Kidneys (g)		1.76±0.07	1.80±0.05	1.78±0.05	1.80±0.06	1.94±0.06	2.04±0.05
Liver (g)		8.32±0.35	8.85±0.35*	8.46±0.42	8.39±0.21	9.65±0.25	10.23±0.22
Lungs (g)		1.17±0.05	1.23±0.04	1.21±0.05	1.21±0.05	1.24±0.04	1.28±0.04
Pituitary (g)		0.070±0.007	0.062±0.007	0.066±0.007	0.072±0.009	0.071±0.006	0.082±0.006
Prostate (g)		0.011±0.001	0.010±0.001	0.011±0.001	0.010±0.001	0.012±0.001	0.013±0.002
Spleen (g)		0.46±0.03	0.49±0.02	0.47±0.03	0.50±0.03	0.54±0.03	0.54±0.04
Testes (g)		0.21±0.02	0.24±0.01	0.21±0.02	0.22±0.02	0.21±0.02	0.22±0.03
Thymus (g)		0.021±0.001	0.021±0.001	0.020±0.002	0.019±0.002	0.020±0.001	0.022±0.002
Uterus (g)		0.85±0.09	0.83±0.10	0.79±0.09	0.79±0.08	0.78±0.07	0.83±0.07

Each value represents mean±S.D.

Significantly different from control : \*P<0.05

<Table 8-1> Incidence of gross autopsy findings at the end of administration period

Findings	Sex	male				Female			
	Dose(mg/kg/day)	0	125	500	2000	0	125	500	2000
All organs		9	10	9	8	7	6	5	6
NAD									
Liver									
Pale focus(i)		1	1				1		
Pale focus(i) at bifurcation of median Lobe		1	1				1		
Heart									
Dark Patch(es)					1			1	
Kidney									
Dark Patch(es)		1	1		3			1	2
Pelvis flaccid		1	1	1	1	1		1	1
Granular appearance		1	1		1			1	
Ovary									
Cyst(s)						1		1	
Uterus									
Dilated						3	2	2	3
Skin/subcutis									
Sore(s)			1		1		1		
Mair Loss			1		1				
Mesenteric lymph node									
Enlarged						1		1	1
Ureter									
Both dilated									1
Mass									
Subcutaneousmass					1				
Epididymis									
Small		1							

The absence of a numeral indicates that finding specified was not identified

NAD : No abnormalities detected

<Table 8-2> Incidence of gross autopsy findings at the end of experimental period

Findings	Sex	male		Female	
	Dose (mg/kg/day)	0	2000	0	2000
All organs NAD		7	6	7	6
Liver Pale focus(i) at bifurcation of median Lobe		1	1	1	
Kidney Dark Patch(es) Pelvis flaccid Granular appearance		2	3	1	
Thymus Dark focus(i)		1			
Testis Right enlarged			1		1
Ureter Both dilated		1		2	2
Cervix Enlarged			1	1	
Lymph node Thymic : dark			1		
Abdoman Mass(es)		1	1		1

The absence of a numeral indicates that finding specified was not identified

NAD : No abnormalities detected

<Table 9> Incidence of histopathological findings at the end of administration period

Findings	Sex	Male		Female	
	Dose(mg/kg/day)	0	2000	0	2000
	No. of animals	12	12	12	12
<b>Adrenal gland</b>					
Diffuse cortical fat vacuolation					
-minimal		2	0	0	1
-slight		2	3	1	0
Total		4	3	1	1
Focal cortical hyperplasia					
-minimal		1	0	0	0
<b>Eye and optic nerve</b>					
Retinal dysplasia					
-present		1	0	1	0
<b>Harderian gland</b>					
Chronic inflammation					
-slight		1	0	1	2
Focal mononuclear cell infiltration					
-slight		1	1	1	0
<b>Kidney</b>					
Mineralisation at cortico-medullary junction					
-minimal		0	0	1	1
-slight		0	0	2	1
-moderate		0	0	1	3
Total		0	0	4	5
Medullary/pelvic mineralisation					
-minimal		0	0	1	2
-slight		0	0	1	1
Total		0	0	2	3
Focal tubular basophilia					
-minimal		2	1	0	1
-slight		0	1	1	1
Total		1	2	1	2
Focal cortical mononuclear cell infiltration					
-slight		1	0	0	0
Cyst(s)					
-unilateral		0	1	0	0
Hydronephrosis					
-unilateral		0	1	0	1
-bilateral		1	1	0	1
Clear/ground glass cell focus					
-minimal		1	0	1	0
Focus of tension lipidosis					
-present		1	0	0	0

<Table 9> (continued)

Findings	Sex	Male		Female	
	Dose (mg/kg/day)	0	2000	0	2000
	No. of animals	12	12	12	12
Lung					
Focus(i) of alveolar macrophages					
-minimal		1	0	0	0
-slight		0	1	0	1
Total		1	1	0	1
Focal pneumonitis					
-minimal		1	0	2	1
-slight		0	1	0	0
Total		1	1	2	1
Lymph node, mesenteric					
Reactive hyperplasia					
-slight		0	0	0	1
Ovary					
Follicular cyst(s)					
-unilateral		-	-	1	0
-bilateral		-	-	1	0
Pancreas					
Basophilic focus(i)					
-present		1	0	0	0
Focal mononuclear cell infiltration					
-minimal		1	0	0	1
-slight		0	1	0	0
Total		1	1	0	1
Liver					
Microgranuloma (ta)					
-minimal		3	4	3	2
Focus(i) of extramedullary haematopoiesis					
-minimal		1	0	0	0
Periacinar anoxic vacuolation					
-present		3	4	0	0
Pituitary gland					
Cyst(s) -present		0	0	1	0
Spleen					
Increased extramedullary haematopoiesis-					
-minimal		0	1	0	0
Testis and epididymis					
Bilateral degeneration of germinal epithelium-minimal		0	1	-	-
Unilateral degeneration of germinal		1	0	-	-

<Table 9> (continued)

Findings	Sex	Male		Female	
	Dose(mg/kg/day)	0	2000	0	2000
	No. of animals	12	12	12	12
epithelium-severe Aspermia-epididymides-unilateral		1	1	-	-
Thymus Epithelial hyperplasia and granulation tissue-present		0	1	1	0
Uterus Hydrometra-oresent		-	-	2	3
Ureter Dilated		-	-	0	1
Heart Focal mononuclear cell infiltration -minimal		2	1	0	0

mg/kg/day 投與群과 2000 mg/kg/day 投與群에서 脾臟 및 胸腺 등이 약간 減少하는 結果를 보였다. 이러한 結果를 統計分析上 體重에 의한 補整을 한 後에도 같은 模樣을 보였다. 그러나 그 差異가 微微하고 偏差도 크게 나타나므로 毒性 意義가 없는 結果라고 할 수 있을 것이다. 雄性白鼠群의 恢復期間 終了 後의 檢査는 2000 mg/kg/day 投與群에서 副腎과 thymus 등의 重量의 減少가 나타나고 體重에 의한 補整의 結果도 類似한 結果를 보였으나 이러한 變化는 統計的 意義가 없고, 投與期間 終了 後의 實驗群에서는 同一한 變化를 보이지 않으므로 이러한 結果 역시 動物 各各의 差異와 管理上의 差異로 인한 偶發的 結果로 여겨진다. 雌性白鼠의 實驗群에서는 投與期間 終了時의 體重補整에 의해 500 mg/kg/day 投與群에서 腎臟과 肝臟의 重量이 약간 增加하였으나 變化量이 적고 다른 群에서는 그러한 結果를 보이지 않았고, 雌性白鼠群에서는 恢復期間 終了 後의 檢査에서 별 다른 變化를 보이지 않아 地黃白虎湯의 毒性效果를 觀察할 수 가 없었다(Table 6-1, 6-2, 7-1, 7-2). 剖檢所見은 雄性白鼠와 雌性白鼠의 差異를 認知하기

가 어렵고 病理組織學的 檢査上에서는 飼育하는 實驗動物들에서 一般的으로 觀察되는 結果를 보일 뿐이었다(Table 8-1, 8-2, 8-3, 9).

#### IV. 考 察

少陽人に 應用되는 地黃白虎湯은 李<sup>1)</sup>에 의해 처음 紹介된 處方으로 張中景의 白虎湯 變方이다<sup>1,4-6)</sup>.

地黃白虎湯은 石膏 五~十錢, 生地黃 四錢, 知母 二錢, 獨活一錢, 防風一錢으로 構成되었으며<sup>1,4-6)</sup> 各 藥物의 性味 및 效能에 對하여 살펴보면 石膏는 辛·甘·寒·無毒으로 清熱降火 除煩止渴하며, 生地黃은 甘·苦·寒·無毒으로 清熱 涼血 生津止渴하며, 知母는 苦·寒·無毒으로 清熱瀉火 滋腎潤燥하며, 獨活은 辛·苦·溫·無毒으로 去風濕 通經絡 散寒止痛하며, 防風은 辛·甘·溫·無毒으로 去風 解表 勝濕解痙 止瀉止血의 作用이 있으며<sup>38-41)</sup> 李<sup>1)</sup>의《東武遺稿》에 依하면 石膏는 爲腎元帥之藥 能驅逐腎元氣弱而不能除外熱 熱氣侮腎周一迴 凌浸於胃之四圍者라 했고 熟地黃은 補腎和腎하며, 知母는

壯腎而有內守之功하며, 防風은 解腎氣之表邪라 하여 地黃白虎湯은 結胸病으로 膈內拒痛 手不可近 燥渴 讒語할 때, 少陽人 頭痛 身熱 等 表寒病으로 發狂 讒語할 때, 桂麻各半湯證 或 桂婢各半湯證이 있으면서 大便이 一晝夜를 넘어도 不通할 때, 三陽合病으로 頭痛面垢 讒語 遺尿 中外俱熱 自汗煩渴 腹痛 身重할 때, 或 飲水 或 揚手擲足 煩躁 不得眠 大便秘 小便赤하며 外證이 多昏 하는 陽厥때 使用되었으며<sup>1)</sup>, 宋 등<sup>4)</sup>은 少陽人의 裏熱便閉證을 治療한다고 하였다. 즉 少陽人의 病證은 크게 表病인 脾受寒表寒病과 裏病인 胃受熱裏熱病으로 區分되며 裏病인 胃受熱裏熱病은 胸膈熱證과 裏熱便閉證으로 나뉜다. 胸膈熱證은 脾胃의 清陽이 上升하지 못하여 頭部나 面部 等 上焦部位에 風熱이 생기는 것을 말하고 이 症勢가 甚하여 大腸의 清陽이 上升되지 못하고 衰弱해지면 裏熱便閉證이 생기게 되는데 이때 使用하는 處方이라 하였으며, 洪 등<sup>3)</sup>은 高度의 熱이 오르고 가슴이 뜨거워지며 헛소리를 하거나 大便이 不通할 때, 熱性病에 煩燥證이 생겨서 손발을 내던지고 燥渴이 甚하여 물을 찾고 때로는 發狂證을 일으킬 때, 혀가 말리고 全身痙攣을 일으킬 경우에 급히 쓰는 藥이라 하였고 朴<sup>5)</sup>은 結胸讒語 亡陰讒語 太陽似瘧證 陽明症煩燥 大便不通 裏熱大便將澁 勿論表裏大便不通常用 揚手擲足 引飲發狂 舌捲 動風 前用이라 했다

白虎湯은 石膏 知母 粳米 甘草로 構成되었으며 2.7-14) 汪<sup>9)</sup>은 石膏는 清肺而瀉胃火, 知母는 清肺而瀉腎火, 甘草는 和中而瀉心脾之火라 하였으며, 失<sup>45)</sup>은 石膏는 清熱과 鎮靜의 能이 있으며 內外의 熱을 治療하며, 知母는 內熱을 治療하며, 粳米는 補陽의 藥으로 石膏가 裏를 過冷하지 않도록 하고 高熱에 의한 消耗를 補充한다고 하며, 甘草는 粳米에 協力하여 裏를 補하고 急迫症狀을 緩和하며 知母와 石膏의 作用을 調和한다고 하였다. 主治證으로 發

熱汗出 煩渴 煩燥라 했고<sup>7,45)</sup> 廉<sup>46)</sup>은 傷寒陽極似陰 流感 麻疹 其他發疹 性傳染病 腦炎 腦膜炎 喘息 熱瘡 頭痛 日射病 尿毒症 面浮 眼病 齒痛 皮膚病 小兒煩渴 吐瀉라 했고 江<sup>44)</sup>은 陽明經熱盛 或 溫熱病 氣分熱盛 高熱頭痛 口乾舌燥 煩渴引飲 面赤惡熱 大汗出 舌苔黃燥 脈洪大有力 或 滑數이라 했고 黃<sup>42)</sup>은 熱性病 糖尿病 狂躁症 皮膚瘙癢症 冷症 丹毒 瘡疾 四肢倦怠 遺尿症 齒痛 火傷이라 했다. 石膏는 少陽人 新定方 중 荊防導赤散, 猪苓車前子湯, 涼膈散火湯, 陽毒白虎湯, 地黃白虎湯 等 5개 處方에서 使用되었으며<sup>1)</sup> 少陽人 藥物에 있어서 重要한 部分을 차지하고 있다. 《東醫壽世保元》<sup>1)</sup>에서 裡熱病 通大便之藥으로 裡病 可用石膏라 하여 揚手擲足 引飲 泄瀉證에 使用하였으며 身熱 頭痛 泄瀉者 用石膏無疑라 하였고 少陽人 身熱 頭痛 揚手擲足 引飲하면 비록 泄瀉라도 必用石膏라 하였다. 辛·甘·寒·無毒으로 清熱瀉火의 代表的 藥物이며<sup>16-17,38-39)</sup>, 主成分은 含水黃酸칼슘으로<sup>15,18,23,40)</sup> 以外 粘土, 砂, 有機物, 硫化物, Fe<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> 등이 포함되어 있으며<sup>18)</sup>, 硬度는 1.5-2.0 比重은 2.2-2.4 이다<sup>13,15-16,22)</sup>. 四象醫學의 脾大腎小한 少陽人 體質에만 限定的으로 使用되는 藥物로 조<sup>47)</sup>는 少陽人의 病證中 身熱·頭痛·泄瀉하는 亡陰病과 裏熱病의 胸膈熱證과 消渴病중 上消를 治療하는데 使用되었다고 하였으며 使用條件을 比較的 陰氣가 有餘할 때라 하였다. 李濟馬의 《東醫壽世保元》<sup>1)</sup>新定方 중 地黃白虎湯과 陽毒白虎湯은 石膏의 用量이 5-10錢으로 多量 使用되었으며 治驗例에서도 石膏를 一個月동안 45兩을 使用하기도 하였다. 때문에 現在 몇몇 鑛物質 및 重金屬成分의 韓藥에 대한 毒性與否가 간혹 論亂이 되고 있어 黃酸鹽類鑛物인 石膏가 多量 使用된 地黃白虎湯에 對한 毒性與否를 觀察하게 되었다.

地黃白虎湯의 單獨投與 및 13週間의 長期投與로

인한 毒性效果에 대한 實驗을 Sprague Dawley系의 白鼠를 利用하여 實施한 結果 地黃白虎湯 抽出物 1回 投與時 나타나는 毒性效果는 最大 8 g/kg을 投與해 보았으나 雌雄白鼠의 全實驗群에서 死亡하는 結果가 나타나지 않았으며 또한 地黃白虎湯 單獨 大量投與 後 나타나는 一般의인 症狀은 對照群에서 尿量이 약간 增加되었는데 이는 藥物을 投與하기 위해 40 ml/kg의 抽出物 溶解液을 大量으로 投與하였기 때문에 나타나는 利尿作用의 結果로 생각되어지며, 同量의 溶解液에 地黃白虎湯 抽出物 8 g/kg을 投與한 群에서도 약간의 利尿作用이 觀察되었다. 地黃白虎湯을 이러한 濃度로 投與한 것은 一般의인 韓藥의 毒性試驗에서 投與하는 現狀 可能한 最高濃度이며 다른 藥物을 이러한 濃度로 投與한다고 해도 반드시 利尿作用이 나타나는 것은 아니므로 地黃白虎湯에 약간의 利尿作用은 있을 것으로 解釋되며 體重의 變化에는 有意한 結果는 없었다. 剖檢所見에서는 淋巴節의 腫大 및 肝의 약간의 腫大 外 다른 臟器의 別 다른 變化가 없어 偶發的 所見으로 생각되며 地黃白虎湯 抽出物 投與로 인한 毒性效果로 認定되지 않는다.

地黃白虎湯 抽出物의 反復投與로 인한 毒性試驗은 13週 동안 持續하였는데 血液化學的 檢查上에서 雄性白鼠群에서는 試料投與期間 終了 後 125 mg/kg/day과 500 mg/kg/day 投與群에서 Hb, MCH, MCV, WBC 등에서  $15.5 \pm 0.5$ ,  $20.5 \pm 0.7$ ,  $55 \pm 2$ ,  $10.8 \pm 2.8$ , 과  $15.4 \pm 0.8$ ,  $19.6 \pm 0.57$ ,  $56 \pm 2$ ,  $11.2 \pm 3.1$ 로 對照群의  $15.3 \pm 0.4$ ,  $19.5 \pm 0.5$ ,  $55 \pm 1$ ,  $11.6 \pm 1.5$ 에 비해 약간의 有意性있는 變化가 認定되기는 하였지만 2000 mg/kg/day 投與群에서는 別 變化를 보이지 않았고, 다른 所見에서도 큰 差異를 보이지 않아 偶發的인 所見으로 생각되어진다. 雄性實驗群의 恢復期間 終了 後의 檢查에서는 2000 mg/kg/day 投與

群에서 WBC가  $13.9 \pm 25$ 로 약간 增加하나 有意한 水準도 아니며 다른 群에서의 變化도 없고, 投與期間 終了 後의 群에서는 別 變化가 없는 것으로 보아 역시 偶發的 所見으로 생각된다. 雌性實驗群의 投與期間 終了 後의 實驗群에서는 2000 mg/kg/day를 投與한 群에서 MCH, MCV가  $21.5 \pm 0.7$ ,  $58 \pm 2$ 으로 對照群의  $20.6 \pm 0.7$ ,  $57 \pm 2$ 에 비해 약간 增加하는 結果를 나타냈으나 그 變化가 微微하고 恢復期間의 實驗群 등에서는 거의 變化를 보이지 않아 이것 역시 別 有意한 結果가 아닌 것으로 생각된다.

血液化學的 檢查上에서는 雄性群의 投與期間 終了 後의 結果에서 2000 mg/kg/day를 投與한 群에서 Total cholesterol이  $2.8 \pm 0.5$ 에 비해  $2.3 \pm 0.3$ 으로 약간 減少하는 結果를 보이며, A/G ratio가  $0.96 \pm 0.08$ 에 비해  $1.0 \pm 0.009$ 로 약간 上升하는 結果를 보이나 用量依存인 結果보다는 個別的 差異에 의한 偶發的 要因으로 보아 地黃白虎湯 投與로 인한 毒性效果로 認定하기가 어려웠다. 雄性群의 恢復期間 終了 後의 檢查에서 2000 mg/kg/day 投與群과 恢復期間 終了 後의 檢查에서 500 mg/kg/day 投與群에서 cholesterol 과 triglyceride가 各各  $2.1 \pm 0.3$ ,  $2.13 \pm 0.67$ 로  $2.6 \pm 0.5$ ,  $2.64 \pm 0.87$ 에 비해 약간 減少하는 結果를 보이지만 有意한 結果는 아니며, 雌性白鼠群에서는 投與期間 終了 後의 檢查上에서나 恢復期間 終了 後의 檢查上에서 뚜렷한 變化가 認定되지 않았다.

尿의 化學的 檢查上 尿의 반정량시험과 尿浸渣 檢查上 異常이 發見되지 않았고, 雄性白鼠群에서는 投與期間 終了 後의 檢查에서 2000 mg/kg/day 投與群에서 電解質 中 K가  $122 \pm 18$ 로  $135 \pm 21$ 에 비해 약간 減少하는 結果를 보이고 雌性白鼠의 實驗群에서 投與期間 終了 後의 檢查上 2000 mg/kg/day 投與群에서 K와 Cl이  $141 \pm 24$ ,  $99 \pm$

15로  $189 \pm 18$ ,  $121 \pm 17$ 에 비해 減少하는 結果를 보이고 雌性實驗群의 恢復期間 終了 後의 檢査에서 2000 mg/kg/day 投與群에서 약간의 尿量의 增加가 보이고 尿比重의 減少가 나타났으나 이것은 正常範圍內의 變化로 判斷되어지며 毒性效果의 所見은 아닌 것으로 여겨진다.

剖檢檢査上 雌性實驗群의 投與期間 終了 後의 檢査에서는 500 mg/kg/day 投與群과 2000 mg/kg/day 投與群에서 脾臟 및 胸腺 등이 各各  $0.75 \pm 0.15$ ,  $0.31 \pm 0.06$ , 과  $0.77 \pm 0.07$ ,  $0.28 \pm 0.33$ 으로  $0.87 \pm 0.09$ ,  $0.36 \pm 0.06$ 에 비해 약간 減少하는 結果를 보였고 雄性白鼠群의 恢復期間 終了 後의 檢査는 2000 mg/kg/day 投與群에서 副腎과 thymus 등의 重量이  $0.053 \pm 0.007$ ,  $0.29 \pm 0.07$ 로  $0.058 \pm 0.0839$ ,  $0.33 \pm 0.08$ 에 비해 減少가 나타나고 體重에 의한 補整의 結果도 類似한 結果를 보였으나 이러한 變化는 統計的 意義가 없고, 投與期間 終了 後의 實驗群에서는 同一한 變化를 보이지 않으므로 이러한 結果 역시 動物 各各의 差異와 管理上의 差異로 인한 偶發的 結果로 여겨진다. 雌性白鼠의 實驗群에서는 投與期間 終了時의 體重補整에 의해 500 mg/kg/day 投與群에서 腎臟과 肝臟의 重量이 약간 增加하였으나 變化量이 적고 다른 群에서는 그러한 結果를 보이지 않았다.

이처럼 各種 檢査上에 약간의 變化가 있는 項目은 있으나 地黃白虎湯 抽出物의 濃度依存的 增加에 따른 持續的인 結果는 아니며, 統計的 有意性도 거의 認定되지 않았고 어떠한 結果는 恢復期間 終了 後의 檢査에서만 認定되는 등 全體的인 結果가 實驗動物의 個體差異나 管理上의 問題인 것으로 생각되어 地黃白虎湯의 投與로 인한 毒性效果는 거의 發見할 수 없었다.

結論적으로 말하면 地黃白虎湯 抽出物의 8 g/kg의 大量 1回 投與나 地黃白虎湯 抽出物 2000

mg/kg/day을 13週까지 長期 投與하여도 雌雄白鼠 모두 뚜렷한 毒性所見을 보이지 않았으며, 따라서 地黃白虎湯의 無毒性用量은 2000 mg/kg/day 以上일 것으로 생각된다.

이와 같이 鑛物類인 石膏가 多量 含有된 地黃白虎湯에 對한 毒性與否를 살펴보았는데 石膏는 물에 對한 溶解度가 낮고 酸에 對한 溶解度가 높기 때문에<sup>48)</sup> 石膏가 人體에 미치는 主된 藥效는 煎湯液 속에 溶解되어 體內에서 吸收가 되는 石膏보다는 石膏 沈澱物을 包含한 煎湯液이 미치는 影響이 클 것으로 思料되며 向後 體內로 吸收되는 石膏 沈澱物을 包含한 煎湯液과 胃腸管등을 經遊하면서 體外로 排出되는 過程을 거치는 石膏 煎湯液의 作用에 對한 實驗的 研究들이 隨伴되어야 할 것이며, 石膏 以外 鑛物質들과 重金屬 등의 藥物에 對한 많은 研究들이 必要하리라 思料된다.

## V. 結 論

地黃白虎湯에 對한 毒性效果를 檢査하기 위하여 抽出物을 製造하여 Sprague Dawley系 白鼠 單獨 大量投與 또는 13週間의 長期投與를 實施하여 體重 變化, 尿量 및 尿中 電解質 變化, 血液學的 變化, 血液化學的 變化, 剖檢所見, 組織學的 檢査 등을 實施하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 地黃白虎湯의 單獨投與로 인한 變化는 약간의 尿量 增加 外에는 特異한 所見은 없었으며, 剖檢上 別 다른 變化를 觀察하지 못하였다.
2. 地黃白虎湯의 13週間의 長期投與로 인한 體重 變化는 500, 2000 mg/kg/day 投與群에서 약간 減少하는 傾向을 보였으나 有意性은 認定되지 않았고 飲水量 및 먹이 攝取量의 變化

도 나타나지 않았다

3. 地黃白虎湯의 13週間の 長期投與로 인한 血液學的 變化는 125, 500 mg/kg/day 投與群에서 Hb, MCH, MCV, WBC의 檢査項目에서 약간의 有意한 變化가 나타났지만 2000 mg/kg/day 投與群에서는 變化가 認定되지 않아 濃度依存的 毒性效果를 觀察할 수 없었다.
4. 血液化學的 檢査에서는 total cholesterol의 약간의 減少와 A/G ratio가 약간 上升하는 結果를 보이니 變化量이 微微하고 偏差가 크게 나타나 用量依存인 結果보다는 個別的 差異에 의한 偶發的 要因으로 보아 地黃白虎湯 投與로 인한 毒性效果로 認定하기가 어려웠다.
5. 雄性群의 恢復期間 終了 後의 血液化學的 檢査에서 2000 mg/kg/day 投與群과 投與期間 終了 後 500 mg/kg/day 投與群에서 各各 cholesterol 과 triglyceride가 약간 減少하는 結果를 보이지만 有意한 結果는 아니며, 雌性白鼠群에서는 投與期間 終了 後의 檢査上에서나 恢復期間 終了 後의 檢査上에서 뚜렷한 變化가 認定되지 않았다.
6. 尿의 化學的 檢査上에서는 약간의 電解質 變化를 隨伴하지만 地黃白虎湯의 毒性效果로 인한 變化로 認定하기가 어려웠다.
7. 雌雄白鼠群에서 모두 各 臟器의 腫瘍 變化가 散發的으로 나타나고 組織學的 變化가 一部 觀察되나 地黃白虎湯의 投與濃度別 毒性效果로 認定하기가 어려운 偶發的 變化를 나타냈을 뿐이다.

이러한 上記의 結果를 綜合하면 地黃白虎湯의 單獨投與는 勿論 2000 mg/kg/day의 長期投與도

別 다른 毒性效果를 보이지 않은 것으로 思料된다.

## 參 考 文 獻

1. 李濟馬：東醫壽世保元, 서울, 信一出版社, pp. 133-135, 1972
2. 張中景：傷寒論釋義, 台北, 啓業書局有限公司, p. 95, 1950
3. 洪淳用 外：四象醫學原論, 서울, 행림출판사, pp. 257-258, 301, 1992
4. 宋一炳 外：四象醫學, 서울, 집문당, pp. 251-258, 550, 1997
5. 朴寅商：東醫四象要訣, 서울, 소나무, p. 252, 1991
6. 韓東錫：東醫壽世保元註釋, 서울, 誠理會出版社, p. 247, 260, 1987
7. 許俊：東醫寶鑑, 서울, 大星出版社, pp. 336-339, 1990
8. 王綿之：方劑學, 貴陽, 貴州科技出版社, pp. 123-126, 1992
9. 汪刃庵：醫方集解, 台北, 文光圖書有限公司, pp. 278-279, 1985
10. 編輯部：天真處方解說, 서울, 成輔社, pp. 276-277, 1995
11. 謝遠明 外：中藥方劑近代研究及臨床應用, 西安, 陝西科學技術出版社, p. 263, 1989
12. 蔡仁植：傷寒論譯全, 서울, 高文社, p. 432, 1985
13. 上海中醫學院：中草藥學, 香港, 商務印書館香港公館, pp. 96-97, 1983
14. 李鐘華：集大成傷寒論註釋, 서울, 癸丑文化社, pp. 455-459, 1981
15. 金洙鎮：한국의 광물종, 서울, 민음社,

- pp.129-130, 149-150, 158-159, 1986
16. 金晷壽：標準本草學， 서울， 進明出版社， pp. 557-561, 1975
  17. 金昌謙：本草從新， 서울， 행림출판， pp. 60-61, 1989
  18. 難波恒雄：原色和漢藥圖鑑(下)， 大阪， 保育社， pp. 360-361, 1976
  19. 赤松金芳：新訂和漢藥， 東京， 醫齒藥株式會社， pp. 1019-1020, 1023, 1025, 1970
  20. 新文 出版公司：新編中藥大辭典， 臺北， 新文 出版公司， pp. 668-670, 1940
  21. 趙公尙：中藥大辭典， 台北， 新文 出版公司， pp. 123-124, 1978
  22. 陳在仁：圖說韓方醫藥大辭典， 서울， 東都文化 社， p. 156, 1984
  23. 盧宏民：本草藥性大辭典， 台北， 五洲出版社， pp. 270-274, 1975
  24. 황승찬 外：흰쥐의 Alloxan 당뇨에 白虎湯 및 人蔘白虎湯이 미치는 影響에 關한 研究， 서울， 大韓東醫生理學會誌， 5(1):31-48, 1990
  25. 유경주 外：白虎湯과 白虎加桂枝湯이 류마티오 이드 關節炎 및 Human Monocyte의 IL-8에 미 치는 影響， 서울， 韓方物理療法科學會誌， 5(1):79-100, 1995
  26. 郭協堦 外：上海中醫學雜誌， 上海， 上海中醫學 雜誌社， (3):33, 1985
  27. 伊藤忠信：日本東洋醫學會誌， 東京， 日本東洋醫 學會， 22(3):13, 1972
  28. 姜英美, 李容旭：白鼠에서 셀레늄 및 亞鉛이 카 드름 毒性에 미치는 影響， 서울， 韓國環境衛 生學會誌， 16(1):29-43, 1990
  29. 류희영, 김영구, 정문호：인삼사포닌이 카드름 의 면역독성에 미치는 영향， 서울， 한국환경위 생학회지， 18(2):125-134, 1992
  30. 李仙童：DDVP 急性中毒 Mouse에서 甘豆湯 의 豫防效果에 關한 研究， 서울， 서울대학교 保 健大學院 碩士學位論文， 1988
  31. 이기남, 유일수, 이종섭：自然産物을 利用한 니 켈毒性의 解毒에 關한 研究， 서울， 韓國環境衛 生學會誌， 20(3):85-95, 1994
  32. 李守根：복령을 이용한 마우스 臟器내 Cadmium 解毒에 關한 研究， 圓光大學校 大學 院 碩士論文， 1994
  33. 李鍾燮：니켈 急性中毒에 對한 人蔘 사포닌의 防禦效果 研究， 서울， 서울대학교 大學院 博士 學位論文， 1991
  34. 이종섭, 한두석, 백승화, 유일수：마우스 장기 내의 Cadmium 축적에 미치는 수종생약의 영 향， Korean J. Toxicol, 10(2):169-179, 1994
  35. 津田修治：急性毒性試驗， 白須泰彥 . 吐山豐秋 編， 毒性試驗ハンドブック， pp.55-80, フジテ クノシステム， 1980
  36. Snedecor GW, Cochran WG (畑村又好, 奥 野忠一, 津村善郎譯)：統計的方法原書 第6版， pp.394-416, 岩波書店， 1972
  37. 假野隆司, 西川潔, 石井權二：釣藤散による本態 性高血壓症의 漢方治療， 漢方醫學， 9(8)：21- 25, 1985
  38. 辛民教：原色臨床本草學， 서울， 永林社， p. 276, 297-298, 505-506, 522- 523, 1986
  39. 李尙仁 外：漢藥臨床應用， 서울， 成輔社， p. 42, 87, 105, 178-179, 1990
  40. 王浴生：中藥藥理與應用， 北京， 人民衛生出版 社， pp. 284-288, 400-405, 460-468, 679- 683, 794-798, 1983
  41. 申吉求：申氏本草學， 서울， 壽文社， p. 88, 268, 286, 615, 629, 1979

42. 黃度淵：證脈 方藥合編，서울，南山堂，p. 126, 1990
43. 裴秉哲：標準臨床方劑學，서울，傳統醫學研究所，pp.124-125, 1995
44. 江克明 外：簡明方劑辭典，上海，上海科學技術出版社，p. 325, 1989
45. 失數道明：最新韓方處方解說，大邱，綜合通信教育院出版部，pp. 511-512, 1986
46. 廉泰煥：東醫處方大典，서울，東醫溫知堂，p. 230, 1992
47. 조황성：四象方劑構成의 分析研究，서울，四象醫學會誌，7(2):34, 1995
48. 문성명：化學藥品大辭典，서울，학원출판공사，p. 327, 1989