J. Fd Hyg. Safety
Vol. 22, No. 2, pp. 93~98 (2007)

Journal of Food Hygiene and Safety
Available online at http://www.foodhygiene.or.kr

랫트에서 WK-38의 단회경구투여 독성에 관한 연구

장보윤 · 김윤철 · 이안숙[1] · 강대길[1] · 이호섭[1] · 김성연*
원광대학교 약학대학, [1]원광대학교 한의학전문대학원

Single Oral Dose Toxicity Study of WK-38 in Rats

Bo Yoon Chang, Yoon Chul Kim, An Sook Lee[1], Dae Gill Kang[1],
Ho Sub Lee[1], and Sung Yeon Kim*
College of Pharmcy, Wonkwang University, Shinyoung-dong 344-2, Iksan Chungbuk 570-749, Korea
[1]KoreaProfessional Graduate School of Oriental Medicine, Research Institute (MeRRI), Wonkwang University, Iksan, Jeonbuk, 570-749, Korea
(Received March 10, 2007/Accepted May 17, 2007)

ABSTRACT – Acute toxicity of WK-38, a herbal preparation for the atherosclerosis, was examined using male and female Sprague-Dawley rats. WK-38 is composed of *Rhei Rhizoma*, *Magonoliae Cortx*, *Moutan Cortex Radicis*. Rats were treated with the WK-38 intragastrically at 0 mg/kg, 5 mg/kg, 50 mg/kg, 500 mg/kg or 2,000 mg/kg and observed for two weeks. No mortality was observed at the doses used. Abnormal clinical signs such as eye bleeding, nasal bleeding and hyperemia had been shown temporary after administration. All rats were appeared to be healthy and normal during the 2 week observation. Also there was no difference in net body weight gain, gross pathological findings, and urine analysis among the groups rats treated with different doses of the WK-38.

Key words: WK-38, Acute oral toxicity, Rats, Atherosclerosis

서 론

생활수준의 향상과 의료기술의 발달로 고령화가 가속화되고 있으며, 암, 당뇨, 뇌혈관 질환 및 심장질환 등의 만성질환이 급격히 증가하고 있는 추세이다. 2005년 통계청에서 발표한 우리나라의 주요 사망원인 자료에 의하면 만성질환에 의한 사망이 52.3%에 달하고 있다[1]. 특히 이 중 뇌혈관 질환 및 심장질환과 같은 순환기계 질환에 의한 사망이 전체 만성질환에 의한 사망률 중 40% 이상을 차지하고 있으며, 국내의 순환계용 약의 원외처방이 차지하는 비중은 2006년 25.4%로 전체 처방약의 4분의 일을 차지하고 있다. 이러한 순화기계 질환의 주원인 중 하나로 혈관 내벽에 지방이나 콜레스테롤 등의 침착으로 나타나는 혈액순환 장애현상인 죽상경화증 (atherosclerosis) 이 제시되고 있다.

만성질환에 화학적 합성물질을 이용한 많은 약물요법은 여러 가지 형태의 부작용을 유발함이 알려져 있으며, 새로운 의료기술을 적용하여도 근본적인 치료는 용이하지 않다. 따라서 최근 전 세계적으로 천연물 유래의 의약품 개발에 대한 관심 증대되고 있다. 특히 죽상경화증 등 장기간에 걸쳐 약물투여를 해야 하는 만성질환에는 천연의약품이 부작용면에서 매우 유리할 수 있다. 그러나 천연물들의 약효는 고전적인 대중요법과 경험에 근거한 것이므로, 현대 약물학적관점으로는 해석이 어려운 경우가 많다. 특히, 일부 한약재들은 잠재적 독성을 가지고 있어 장기간 복용하는 경우 건강에 치명적인 영향을 초래할 수 있다[2-4].

순환기계 질환의 심각성에 대한 인식이 점차 확대되어 가고 있는 가운데, 효능뿐만 아니라 안전성이 확보된 자생 식물을 이용한 죽상경화증에 효과적인 기능성 식품 및 약품의 개발이 절실히 요구되고 있다. WK-38는 대황 (大黃, *Rhei Rhizoma*), 후박 (厚朴, *Magonoliae Cortx*), 목단피 (牧丹皮, *Moutan Cortex Radicis*)의 복합물로서 죽상경화증의 예방 및 치료를 목적으로 구성된 처방이다. WK-38의 원료물질인 대황, 후박, 목단피는 한방처방에 많이 사용되는 한약재이며, 이들에 대한 약리학적 작용과 임상적 이용가치에 대해서는 일부 정보가 있으나 그의 안전성과 독성에 관한 지식은 다른 일반 생약제와 마찬가지로

*Correspondence to: Sung Yeon Kim, College of Pharmcy, Wonkwang University, Shinyoung-dong 344-2, Iksan Chungbuk 570-749, Korea
Fax: 063-850-7309
E-mail: sungykim@wonkwang.ac.kr

극히 미흡한 형편이며, 대황, 후박, 목단피 세 가지의 물질의 동시 투여로 나타날 수 있는 독성에 관한 것은 전혀 알려진 바 없다. 본 연구는 최근 발생이 증가하고 있는 순환기질환의 한 원인인 죽상경화증 예방과 치료를 목적으로 조성된 새로운 한방처방인 WK-38을 웅성과 자성 랫트에 투여하여 급성독성학적 안전성을 확인하고자한다.

실험 재료 및 방법

실험동물의 선정

7주령 Sprague-Dawley 계통의 특정병원균 부재 (Specific pathogen free, SPF) 랫트를 (주)샘타코 BIO KOREA 에서 구입 후 1주간의 적응기를 둔 후 체중이 유사한 랫트를 한 그룹으로 사육상자 당 5마리씩 실험에 투입하였다. 이 동물들은 인수시 및 적응 기간 동안 일반증상의 이상이 관찰되지 않았다.

온도 22±2°C, 상대습도 55±10%, 조명시간 12시간 (오전 6시~오후 6시) 및 조도 150~300 Lux로 설정 뒤 수행하고, 방사선조사로 멸균된 실험동물용 고형사료 ((주)오리엔트)와 정수시스템을 이용한 물 (tap water)을 자유섭취 하도록 하였다.

실험물질의 제조 및 투여

WK-38은 한방 임상에서 가장 널리 사용되는 전탕 추출법을을 이용하여 제조하였다. 대황 (大黃), 후박 (厚朴), 목단피 (牧丹皮) 각 100 g을 증류수 2,500 mL가 들어있는 삼각플라스크에 넣고 150 분간 가열하였다. 추출액을 3000 rpm 으로 20분간 원심 분리 하여 얻은 상등액을 감압 농축 후 동결 건조 하였다. 수율은 47 g (15.6%) 이었다. 분말상태의 WK-38을 식품의약품안전청의 독성시험기준[5] 에 따라 2, 000 mg/kg을 최고 용량으로 정하고, 정제 증류수로 희석하여 500 mg/kg, 50 mg/kg, 5 mg/kg의 시험물질을 제조하였다.

투여경로는 한방임상에서 가장 널리 이용되고 있는 경구투여를 선택하였다. 금속제 동물용 위관 (Sondae)을 이용하여 위내에 직접 주입하였다. 투여 횟수는 1일 1회로 당일 오전에 각각의 체중을 측정하고 그에 따른 액량은 5 mL/kg으로 계산하여 투여하였다.

관찰 및 부검

식품의약품안전청의 독성시험기준[5] 및 OECD test guideline 420 (TG 420)[6]에 따라 전 동물에 대하여 투여 당일에는 투여 직후 및 투여 후 6시간까지는 매 시간마다 일반상태의 변화, 중독증상, 운동성, 외관, 자율신경 및 사망 동물의 유무를 주의 깊게 관찰하였으며, 14일간 매일 일반증상의 관찰과 체중측정을 실시하였다. 실험종료 후, ethyl ether로 마취하여 복대 정맥을 통한 방혈을 실시하여 실혈 치사시킨 후, 모든 장기를 적출하고, 육안적 병변 관찰 및 장기의 무게를 측정하였다.

뇨 검사

뇨검사는 대조군 및 WK-38 (50, 500, 2,000 mg/kg) 군에서 시험물질 투여 후 24시간동안 채뇨하여 얻은 검체에 대해 수행되었다. 유리스켄 10 에스지엘 시험지 (URISCAN, 영동제약) 를 이용하여 잠혈 (occult blood), 빌리루빈 (bilirubin), 우로빌리노겐 (urobilinogen), 케톤체 (ketones), 단백질 (protein), 아질산염 (nitrite), 포도당 (glucose), pH, 비중 (specific gravity), 백혈구 (white blood cell)를 측정하였다.

통계

동물의 사망이 관찰되지 않아 치사량을 구하는 통계는 실시하지 않았다. 대조군과 시험물질 투여군 체중의 변화의 차이는 Student's *t*-test 로 비교하여 유의성을 검정하였다. 뇨검사의 결과들은 Kurskal-Wallis' H test로 통계처리하였다.

Table 1. Mortality of male and female rats orally administered with WK-38

Sex	Dose (mg/kg)	Hours after administration						Days after administration														Final mortality (%)
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Male	0	0[a]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] Number of dead animals

결 과

치사율 및 임상증상

WK-38을 투여한 후 14일간 사망 유무를 관찰한 결과 (Table 1), 모든 용량의 시험군의 암수동물에서 시험물질의 투여에 기인한 사망은 관찰되지 않았다. 따라서 본 실험물질의 최소 치사량 (minimal lethal dose) 은 암수 모두에서 2,000 mg/kg 상회하는 것으로 관찰 되었다.

시험기간 중 일반증상을 관찰한 결과 (Table 2) 투여 직후 일시적인 활동성 (activity)의 저하 및 무기력증 (lethargy) 등 의 증상이 나타났으나, 이러한 증상은 1시간 이내에 사라졌다. 투여 직후 용량 의존적으로 혈루 (eye bleeding), 코피 (nasal bleeding) 및 귀에 충혈현상 (hyperemia) 관찰되었으며, 암컷은 수컷에 비해 가벼운 증상이 나타났다. 3시간 이내에 모든 증상이 호전 되었으며 대조군과의 유의적 차이를 나타내지 않았다. 투여 후 관찰 14일 동안 특이 증상은 없었다.

체중변화

관찰기간 중 대조군 및 시험약물 투여군에서 정상적인 체중증가가 관찰되었다. 자웅 랫트에서 모두 WK-38 투여군과 대조군 사이의 유의적인 체중변화를 나타내지 않았다(Fig. 1, 2).

뇨 검사

Table 3에 나타낸 것과 같이 WK-38투여는 측정된 잠혈 (occult blood), 빌리루빈 (bilirubin), 우로빌리노겐 (urobilinogen), 케톤체 (ketones), 단백질 (protein), 아질산염 (nitrite), 포도당 (glucose), pH, 비중 (specific gravity), 백혈구 (white blood cell)의 지표에서 대조군과 비교하여 유의적인 변화가 관찰되지 않았다.

부검 및 장기무게

시험물질 투여 14일 후, 모든 장기에 대하여 육안적 병변 (색깔 및 형태)을 관찰결과 암컷 500 mg/kg 투여군에

Table 2. Incidence of clinical signs of male and female rats orally administered with WK-38

Sex	Dose (mg/kg)	Hours after administration						Days after administration													
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Male	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	1[a)]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	500	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,000	5	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Female	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	500	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2,000	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[a)] Number of rats with the clinical signs.

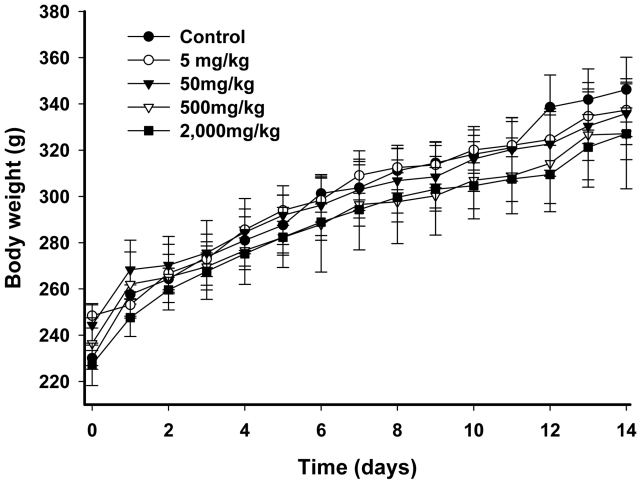

Fig. 1. Body weight increases in male rats administered with WK-38.

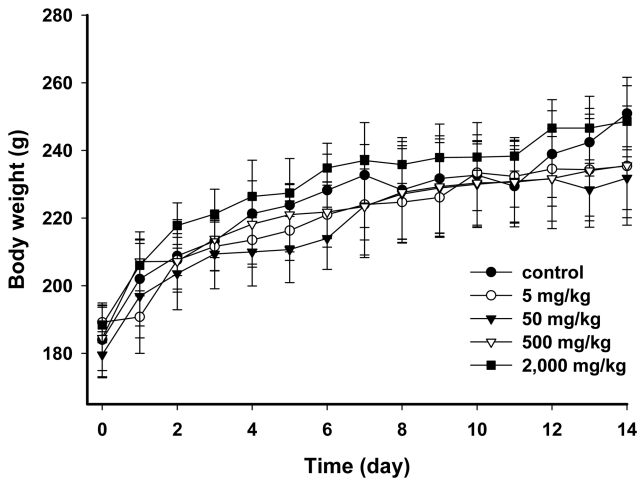

Fig. 2. Body weight increases in female rats administered with WK-38.

Table 3. Urinalysis of male and female rats orally administered with WK-38

Parameter	＼Sex	Male				Female			
	＼Dose (mg/kg)	0	50	500	2,000	0	50	500	2,000
	＼No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5
Occult blood (RBC/μL)	-	5	4	5	5	5	5	5	5
	±	0	0	0	0	0	0	0	0
	+ 10	0	0	0	0	0	0	0	0
	++ 50	0	0	0	0	0	0	0	0
	+++ 250	0	1	0	0	0	0	0	0
Bilirubin (mg/100 mL)	-	5	5	5	5	5	5	5	5
	±	0	0	0	0	0	0	0	0
	+ 0.5	0	0	0	0	0	0	0	0
	++ 1.0	0	0	0	0	0	0	0	0
	+++ 3.0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urobilinogen (mg/100 mL)	0.1	4	5	5	5	5	5	5	5
	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0	0	0	0
Ketone (mg/100 mL)	-	0	0	0	0	0	5	5	0
	± 5	5	3	1	3	5	0	0	5
	+ 10	0	2	4	2	0	0	0	0
	++ 50	0	0	0	0	0	0	0	0
	+++ 100	0	0	0	0	0	0	0	0
Protein (mg/100 mL)	-	3	0	0	1	0	0	1	1
	± 10	0	2	1	4	3	0	3	4
	+ 30	2	0	0	0	2	4	0	0
	++ 100	0	3	4	0	0	1	1	0
	+++ 300	0	0	0	0	0	0	0	0
Nitrite	-	3	3	5	4	0	4	5	5
	+	2	2	0	1	5	1	0	0
Glucose (mg/100ml)	-	5	5	3	5	5	5	5	5
	± 100	0	0	2	0	0	0	0	0
	+ 250	0	0	0	0	0	0	0	0
	++ 500	0	0	0	0	0	0	0	0
pH	5.0	0	0	0	0	0	0	0	0
	6.0	4	1	2	4	1	0	0	4
	7.0	1	2	1	1	0	3	3	0
	8.0	0	2	1	0	4	2	2	1
	9.0	0	0	1	0	0	0	0	0
Specific Gravity	1.000	0	0	0	0	0	0	0	0
	1.005	0	0	0	0	4	0	0	1
	1.010	1	1	1	1	0	1	1	1
	1.020	3	3	1	2	0	1	0	0
	1.025	1	1	2	2	0	3	4	0
	1.030	0	0	1	0	1	0	0	3
Leucocyte (WBC/μL)	-	4	3	2	0	4	5	5	4
	+ 25	1	1	2	5	1	0	0	1
	++ 75	0	1	1	0	0	0	0	0
	+++ 500	0	0	0	0	0	0	0	0

서 폐에서 암적색 반점이 1례 관찰 되었으나 이는 용량의 존성이 나타나지 않는 우발적 변화였으며. 그 외의 장기에서의 어떠한 이상 소견도 관찰 되지 않았다. 장기의 무게(Table 4, 5) 또한 유의적인 변화도 관찰되지 않았다.

고 찰

죽상경화증의 예방 및 치료를 목적으로 조성된 시험물질 WK-38의 단회 경구투여에 의한 급성독성을 식품의약

Table 4. Absolute organ weights (g) of male rats orally administered with WK-38

Parameters	＼sex	Male				
	＼Dose (mg/kg)	0	5	50	500	2,000
	＼No. of animals	5	5	5	5	5
Body weight (g)		346.2 ± 14.0	337.3 ± 11.4	315.9 ± 39.0	327.1 ± 23.8	327.1 ± 11.2
Liver (g)		13.3 ± 1.26	12.19 ± 1.12	12.22 ± 0.51	13.42 ± 3.25	11.7 ± 0.51
Spleen (g)		0.79 ± 0.14	0.77 ± 0.15	0.78 ± 0.08	0.78 ± 0.08	0.72 ± 0.08
Heart (g)		1.13 ± 0.03	1.20 ± 0.10	1.26 ± 0.17	1.24 ± 0.17	1.00 ± 0.07
Lung (g)		1.48 ± 0.03	1.40 ± 0.10	1.33 ± 0.10	1.42 ± 0.16	1.36 ± 0.26
Brain (g)		1.98 ± 0.06	1.92 ± 0.03	1.94 ± 0.05	1.88 ± 0.10	1.97 ± 0.05
Testis (g)	Right	1.72 ± 0.06	1.63 ± 0.07	1.56 ± 0.11	1.60 ± 0.13	1.67 ± 0.11
	Left	1.70 ± 0.06	1.64 ± 0.08	1.59 ± 0.09	1.62 ± 0.13	1.67 ± 0.09
Kidney (g)	Right	1.20 ± 0.08	1.49 ± 0.79	1.18 ± 0.05	1.15 ± 0.12	1.18 ± 0.04
	Left	1.21 ± 0.04	1.20 ± 0.10	1.19 ± 0.05	1.22 ± 0.08	1.19 ± 0.03

Values are presented as mean ± standard deviation (SD).

Table 5. Absolute organ weights (g) of female rats orally administered with WK-38

Parameters	＼Sex	Female				
	＼Dose (mg/kg)	0	5	50	500	2,000
	＼No. of animals	5	5	5	5	5
Body weight (g)		250.9 ± 10.7	235.4 ± 15.3	231.8 ± 9.3	235.0 ± 17.6	248.6 ± 10.5
Liver (g)		9.08 ± 0.94	8.32 ± 0.78	7.81 ± 0.85	8.41 ± 0.71	8.05 ± 0.79
Spleen (g)		0.70 ± 0.07	0.64 ± 0.13	0.61 ± 0.02	0.65 ± 0.15	0.70 ± 0.05
Heart (g)		0.84 ± 0.03	0.99 ± 0.11	1.17 ± 0.45	1.04 ± 0.07	0.83 ± 0.04
Lung (g)		1.28 ± 0.10	1.16 ± 0.07	1.19 ± 0.10	1.31 ± 0.24	1.21 ± 0.06
Brain (g)		1.87 ± 0.06	1.81 ± 0.02	1.73 ± 0.08	1.80 ± 0.10	1.90 ± 0.04
Ovary (g)	Right	0.07 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0.08 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.08 ± 0.01
	Left	0.07 ± 0.02	0.08 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01
Kidney (g)	Right	0.85 ± 0.09	0.78 ± 0.06	0.80 ± 0.08	0.81 ± 0.04	0.84 ± 0.06
	Left	0.85 ± 0.09	0.81 ± 0.05	0.83 ± 0.07	0.85 ± 0.07	0.87 ± 0.04

Values are presented as mean ± standard deviation (SD).

품안전청의 독성 시험기준[5] 및 OECD test guideline 420 (TG 420)[6]에 근거하여 연구하였다. 시험물질을 단회 경구 투여하고 14일간의 사망률, 일반증상, 체중변화, 부검소견 및 장기 무게를 관찰하였다.

시험에 사용된 WK-38 는 대황 (大黃), 후박 (厚朴), 목단피 (牧丹皮)의 복합물로서 순환기계 질환 발생의 주원인 중 하나인 죽상경화증의 예방 및 치료를 목적으로 본 연구자들에 의해 자체 구성된 처방이다. 대황 (大黃)은 황량(黃良), 화삼(火蔘)이라고 불리우며, 성미는 차고 쓰다. 독성은 없는 것으로 알려져 있으며, 그 성분 중 *d*-catechi에 항응혈작용이 있음이 알려져있다[7]. 후박 (厚朴)은 복부의 팽만감을 주증으로 하는 소화기 질환과 불안, 신경증 등을 포함한 광의의 정신신경질환에 사용되며[8], 최근 후박의 주성분인 magnolol 은 혈관내의 산화형의 LDL-induced ROS production 의 생성을 억제하여 죽상경화성 혈관 질환 (atherosclerotic vascular disease)에 보호효과가 있음이 보고되었다[9]. 목단피 (牧丹皮)는 진경 (鎭痙), 진통 (鎭痛), 소염 (消炎), 지혈 (止血), 항어혈 (抗瘀血) 작용을 한다[10]. 목단피는 혈관내피로부터 nitric oxide 분비를 증가시켜 혈관확장작용을 나타냄이 밝혀졌다[11].

WK-38을 Sprague-Dawley 계통의 랫트에 일회 투여하고 사망유무를 관찰한 결과 본 실험물질의 반수치사량 (median lethal dosage, LD_{50})은 암수 모두에서 2,000 mg/kg을 상회하는 것으로 관찰 되었다. 국제경제협력기구 (Organization for Economic Cooperation and Development, OECD)의 급성독성시험 가이드라인에 의하면 2,000 mg/kg에서 사망개체가 없는 경우 무독성으로 간주하고 있다[6]. 과거에는 급성독성 시험을 통한 물질의 LD_{50}를 구하기 위하여 최대 용량을 경구투여 경우 5,000 mg/kg를 한계치로 사용하였다. 그러나 최근 시험동물 수를 줄이고 시험동물의 고통을 줄이기 위하여 2001년 새로 개정된 OECD의 급성경구독성 시험법은 시험물질의 최대투여량을 2,000 mg/kg으로 규정하고 있다.

WK-38 투여 직후 나타난 일시적 운동성의 저하 및 무기력증 등의 증상은 용량의존성이 인정되지 않아 투여로 인한 스트레스에 의해 생긴 우발적 소견으로 사료된다. 그

러나 혈루 (eye bleeding), 코피 (nasal bleeding) 및 귀에 충혈현상 (hyperemia)의 경우 용량상관성이 관찰되었으며, 이러한 임상증상은 WK-38 에 포함된 약물들의 혈관확장 작용에 기인한 것으로 생각된다. 고농도에서 관찰된 WK-38의 독성학적 작용기전은 이 물질의 약리학적 작용기전과 밀접한 연관성이 있는 것으로 사료된다. 웅성 랫트가 자성 랫트에 비해 다소 심한 증상을 나타냄이 관찰되었다. 이는 체중에 따른 시험물질 투여로 인하여, 몸무게가 많이 나가는 웅성 랫트의 체내 약물의 농도가 일시적으로 자성 랫트에 비해 높아지는 현상에 기인한 것으로 사료된다. 무게가 많은 동물에 투여된 약물의 초기 농도가 높게 나타나는 현상은 무게에 따른 약물 투여 시 관찰될 수 있는 현상이다[12]. 관찰된 모든 임상증상은 자웅 랫트 모두에서 투여 3시간 이전에 호전 되었으며, 관찰 14일 동안 특이 증상은 없었다. WK-38 투여는 체중, 뇨, 장기무게에 영향을 미치지 않았다.

자웅성의 Sprague-Dawley 계통의 랫트에 죽상경화증의 예방 및 치료를 목적으로 조성된 시험물질 WK-38을 단회 경구투여 결과, 최소 치사량은 2,000 mg/kg을 상회하는 것으로 판단되나, 본 연구는 비임상시험의 단회독성시험에 국한되어 있으므로 인체적용을 위한 안전성 확보를 위하여 반복투여 독성 등의 연구가 요구된다.

요 약

죽상경화증(atherosclerosis)의 예방과 치료를 목적으로 조성된 새로운 한방처방인 WK-38을 웅성과 자성 랫트에 투여하여 급성독성을 평가하였다. WK-38은 대황 (大黃, *Rhei Rhizoma*), 후박 (厚朴, *Magonoliae Cortx*), 목단피 (牧丹皮, *Moutan Cortex Radicis*)의 복합물로 구성되었다. 실험동물에게 5 mg/kg, 50 mg/kg, 500 mg/kg 또는 2,000 mg/kg을 경구로 투여한 후 2주간 치사, 임상증상 및 체중증가 등을 관찰하였다. 투여된 WK-38 모든 용량에서 사망하는 개체는 없었다. 일시적이나 용량 의존적으로 WK-38 투여군에서 혈루 (eye bleeding), 코피 (nasal bleeding) 및 귀에 충혈현상 (hyperemia) 이 관찰되었으며, 이러한 현상은 투여 후 3시간 이내에 소실되었고, 이후 14일 동안 특이한 임상증상은 없었다. 관찰 기간 중 시험동물의 체중의 증가, 육안적 부검소견, 뇨검사 모든 지표에서 WK-38 투여군과 대조군간의 차이가 없었다.

감사의 말씀

이 연구는 자생식물 이용기술사업단의 과제 지원 (PF03201-01-00)을 받아 수행하였음

참고문헌

1. 통계청: 2005년 사망원인 통계결과 (2006).
2. Mei, N., Arlt, V.M., Phillips, D.H., Heflich, R.H. and Chen T.: DNA adduct formation and mutation induction by aristolochic acid in rat kidney and liver. *Mutat. Res*. **602**, 83-91 (2006).
3. Meyer, M.M., Chen, T.P. and Bennett W.M.: Chinese herb nephropathy. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. **13**, 334-337 (2000).
4. 안병민, 이동수, 백종태, 장성희, 장이선: 식물제제에 의한 간손상 빈도,식품의약품안전청연구보고서, **6**, 1045-1046 (2002).
5. 식품의약품안전청: 의약품등의 독성시험기준, 식품의약품안전청고시 제 1999-61호 (1999).
6. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD): OECD Guideline for the Testing of Chemicals revised draft guideline 420. (2001).
7. 생약교재편찬위원회: 생약학. 동명사, 서울, pp. 369-373 (2003).
8. 한약연구소위원회: 한약학. 삼광사, 서울, pp. 100-101 (1986).
9. Ou, H.C., Chou, F.P., Sheu, W.H., Hsu, S.L., and Lee, W.J.: Protective effects of magnolol against oxidized LDL-induced apoptosis in endothelial cells. *Arch Toxicol*. **81**, 21-32 (2007).
10. 육창수 외 8인: 한국본초학. 계축문화사, 서울, pp 184-185 (1981).
11. Yoo, M.Y., Lee, B.H., Choi, Y.H., Lee, J.W., Seo, J.H., Oh, K.S., Koo, H.N., Seo, H.W., Yon, G.H., Kwon, D.Y., Kim, Y.S., and Ryu, S.Y.: Vasorelaxant effect of the rootbark extract of Paeonia moutan on isolated rat thoracic aorta. *Planta Med.* **72**, 1338-1341 (2006) .
12. Kim, Y.C., Kim, S.Y., and Sohn, Y.R.: Effect of age increase on metabolism and toxicity of ethanol in female rats. *Life Sci*. **74**, 509-519 (2003).