

생약복합제 SKI306X의 랜드에 대한 4주 경구 반복투여 독성연구

김훈택 · 안재석 · 정인호 · 김택수 · 류근호 · 임광진 · 조용백 · 김대기

김환수 · 박광식 · 김기협 · 박병욱* · 안형수** · 허인희***

선경인더스트리 생명과학연구소, **동덕여자대학교 약학대학, ***중앙대학교 약학대학

Subacute Toxicity of SKI306X, an Antiinflammatory Herbal Extract, in Rats

Hun-Taek KIM, Jae Suk AHN, In Ho JEONG, Taek-Soo KIM, Keun Ho RYU, Guang-Jin IM,
Yong-Baik CHO, Dae-Kee KIM, Hwan-su KIM, Kwang Sik PARK, Key H. KIM,
Pyeong-uk PARK*, Hyung Soo ANN** and In Hoi HUH***

Life Science R&D Center, Sunkyong Industries, 600, Jungja-dong, Changan-ku, Suwon-si, Kyungki-do 440-745, Korea

**College of Pharmacy, Dongduck Women's University, 23-1, Hawolgok-dong, Sungbuk-ku, Seoul 136-714, Korea

***College of Pharmacy, Chung Ang University, 221, Dongjak-ku, Seoul 156-756, Korea

(Received February 1, 1996; accepted February 15 1996)

Abstract – This study was performed to determine the subacute toxicities of SKI306X, an antiinflammatory herbal extract, in rats. SKI306X was administered orally to rats once a day for 4 weeks at doses of 0.3, 1.0, and 3.0 g/kg/day. Each group consisted of 20 male and 20 female rats, including 5 male and 5 female rats per group for an interim study at the end of 2-week administration and for a 2-week recovery study, respectively. Throughout the study, all rats survived and no adverse clinical signs were observed. Although male rats treated with high dose (3.0 g/kg/day) of SKI306X showed slight loss of body weight (approximately 5%) in comparison with control animals during the administration period, their body weight loss was normally restored during the recovery period. No significant change was found in all hematological parameters of SKI306X-treated groups except for the decreased number of red blood cells in all female groups at the interim study. Statistically significant changes were observed in several blood enzyme levels of SKI306X-treated groups; however, most of these significant changes were within normal range and statistically significant values did not show dose-related responses. In SKI306X-treated groups, the absolute and relative weights of liver, heart, and stomach were statistically different from those of control group, but these differences disappeared at the end of recovery period and also drug-related gross and histopathological findings in these organs were not found. No other drug-related gross and histopathological findings were observed. It is concluded from the results of this study that non-toxic dose of SKI306X was estimated to be between 0.3 and 1.0 g/kg/day and the maximum tolerated dose of SKI306X was assumed to be higher than 3.0 g/kg/day.

Keywords □ SKI306X, antiinflammation, subacute toxicity, rat

만성 류마티스 관절염은 아직까지 그 병인이 규명되지 않은 만성적이고 전신적인 질환으로서 주로 사지 관절에 대칭적으로 발생하는 염증 상태를 의미한다(Lipsky, 1991; Pearson, 1964). 현재까지 이 질환을 치료할 수 있는 의약적 수단은 개발되어 있지 않으며 대부분 소염진통제, 면역조절제 및 수술요법 등이 관절염의 증상완화 목적에 이용되고 있다. SKI306X는 각종 염증 및 비증(근육 관절의 통통 혹은 감각이 둔해지거나 없어지는 증세)에 상용되었

던 한방 생약의 활성 연구를 통하여 만성 류마티스 관절 염 질환을 효율적으로 조절하고자 선경인더스트리 생명 과학 연구소에서 개발예정인 생약복합제로서 각종 기염제로 유도한 염증을 유의적으로 완화시킬 뿐만 아니라 강력한 항산화작용이 있어 내인성 유해산소에 의한 연골조직의 분해를 효율적으로 막아 줄 것으로 기대된다(Park 등, 1995).

본 시험은 안전성 평가연구의 일환으로서 SKI306X를 랜드에 경구로 4주간 반복투여하였을 때 나타날 수 있는 독성증상 및 그 회복성을 평가하기 위하여 실시하였다.

* To whom correspondence should be addressed.

실험방법

본 연구는 국립보건안전연구원 고시 94-3호 '의약품 등의 독성 시험 기준(1994년 4월 14일)'에 준하여 실시하였다.

시험물질

시험 물질인 SKI306X는 3종 생약 위령선, 천화분 및 하고초를 1:2:1의 생약 중량비로 혼합하고 알콜성 수용액으로 추출한 후 얻은 수포화 부탄을 분획물로서 oleanolic acid 및 rosmarinic acid가 일정 비율이상 함유된 황갈색 진조 분말이다.

실험동물 및 사육환경

4주령의 SPF(특정병원체 부재) SD계(Sprague Dawley) rat를 Charles River(Japan)사로부터 구입하여 사용하였다. 동물 입수 후 environmental safety cabinet(FLUFRANCE)에서 약 1주일간 순화시키고 순화 기간중 일반상태를 관찰하여 건강한 동물만을 시험에 사용하였다. 온도 23±3°C, 상대습도 50±10%, 환기 회수 10-12회/hr, 형광등 명암 12 hr cycle, 조도 300-500 Lux의 사육 환경에서 polycarbonate 사육상자(26×42×18 cm, 명진기계 제작)에 5마리씩 넣어 사육하였다. 사료는 멸균된 실험동물용 고형사료(신촌사료 주식회사)를 자유섭취 시켰으며, 음수는 멸균 상수도수를 자유섭취 시켰다.

투여량의 결정 및 시험군의 구성

예비 실험 결과를 바탕으로 하여 투여량을 최고용량군(3.0 g/kg), 중간용량군(1.0 g/kg) 및 저용량군(0.3 g/kg)의 3단계 등비 용량으로 설정하였다. 실험 동물은 각 군당 평균 체중이 비슷하게 되도록 군 분리를 실시하였다. 각 용량군의 실험동물은 2주 반복투여 독성시험용 5마리, 4주 반복투여 독성시험용 10마리 및 2주 회복시험용 5마리로 하여 임수 각각 20마리씩으로 구성하였다(Table I).

시험물질의 투여

황갈색 분말인 SKI306X는 0.5% Na Carboxymethyl cellulose(CMC)에 현탁시켜 예상 임상 적용 경로인 경구로 1일 1회 4주간(28일) 반복투여하였다. 대조군은 vehicle인 0.5% CMC 용액만을 투여하였으며 투여 액량은 10 ml/kg로 하였다. 회복시험은 SKI306X를 4주간 투여한 후 투여 군 임수 각각 5마리에 대하여 2주간의 휴약 기간을 두는 것으로 설정하였다.

일반증상 및 관찰항목

시험 기간동안 1일 1회씩 동물의 일반 임상증상(anorexia, salivation, diarrhea, vomiting, polyuria, anuria, and fecal change)과 그 변화 정도 등을 기록하였고 모든 동물에 대하여 시험물질 투여기간 동안에는 1일 1회, 2주간의 회복기간중에는 주 1회 체중 측정을 실시하였다. 사료 및 음수 섭취량 측정은 투여기간 동안은 주 2회, 회복기간 동안은 주 1회 측정하였으며, 사육 상자별로 급여총량에서 잔량을 뺀

Table I. Experimental design of subacute toxicity study of SKI306X in rats^a

Sex	Dose (g/kg/day)	Number of animals	Number of animals sacrificed		
			At the end of experimental periods (week)		
			2	4	6 ^b
Male	Control (T1)	20	5	10	5
	0.3 (T2)	20	5	10	5
	1.0 (T3)	20	5	10	5
	3.0 (T4)	20	5	10	5
Female	Control (T1)	20	5	10	5
	0.3 (T2)	20	5	10	5
	1.0 (T3)	20	5	10	5
	3.0 (T4)	20	5	10	5

^aSKI306X was administered orally to rats once daily for 28 days, followed by a recovery period of 2 weeks.

^bAt the end of two-week recovery period.

후 마리수로 나눠 계산하였다. 모든 동물에 대하여 실험기간 동안 2주 간격으로 육안적 방법에 의한 안검사를 실시하였다. 뇨검사는 모든 동물에 대하여 실시하였으며 투여 최종주에 대사 케이지내에 24시간 수용하여 채뇨하고 외관과 뇨량을 관찰하였다. 이후 즉시 뇨검사용 시험지(Ames Co., N-multistix)를 사용하여 pH, protein, nitrite, urobilinogen, bilirubin, glucose 및 blood 등을 측정하였다.

부검 및 장기중량 측정

시험기간중 폐사동물을 없었으며 시험종료 후 전 생존동물에 대하여 에테르 마취하에 방혈치사 시켜 육안적 장기검사를 실시하였다. 이후 간장, 신장, 비장, 심장, 폐장, 뇌, 흉선, 위장, 전립선, 자궁, 난소, 고환 등의 중량을 측정하였고 체중에 대한 상대장기 중량을 산출하였다.

혈액학적 및 혈청 생화학적 검사

일반 혈액학적 검사는 에테르 마취후 복대정맥을 통하여 체혈하여 적혈구수(RBC), 백혈구수(WBC), 혜마토크리트 치(Hct), 혼모글로빈(Hgb), 혈소판수(PLT) 등을 측정하였다. 혈청 생화학적 검사는 채취한 혈액의 일부를 실온에 1시간 이상 방치하여 응고시키고 원심분리(3,000 rpm × 15 min)하여 얻은 혈청에 대해 alanine transaminase(ALT), aspartate transaminase(AST), alkaline phosphatase(ALP), total cholesterol, blood glucose, total protein, bilirubin, blood urea nitrogen(BUN), creatinine, albumin, Na, Cl 및 K 등을 혈청 생화학 자동분석기(550 Express, Ciba-Corning, USA)를 이용하여 측정했다.

병리조직 검사

전 시험동물에 대하여 충분히 방혈을 시키고, 장기중량 측정이 끝난 모든 장기를 10% 중성 포르말린액에 고정하였다. 2주간 이상의 충분한 고정을 거친 모든 장기조직을 파

라핀 포매기(Tissue Embedding Center, Reichert-Jung, Germany)에 포매하여 Microtome(Microtome 820 Mark II, Reichert-Jung, Germany)으로 4.5 μm 절편을 만든 후 Hematoxylin & Eosin 염색을 하여 관찰하였다.

통계학적 방법

본 실험에서 얻은 측정치의 통계학적 분석은 One-way Analysis of Variance(ANOVA)의 Duncan's multiple range test와 Tukey의 studentized test를 SAS(Statistical Analysis System)를 이용하여 유의성검정을 실시하였다.

실험결과

일반 소견

SKI306X의 고용량군(3.0 g/kg), 중간용량군(1.0 g/kg) 및 저용량군(0.3 g/kg) 등 모든 시험군에서 비정상적인 임상증상을 관찰할 수 없었으며, 폐사 및 빈사동물이 전 시험기간

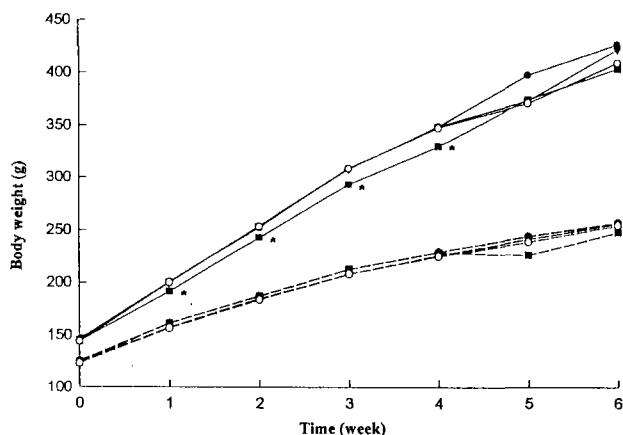


Fig. 1. Body weight changes of rats administered orally with SKI306X. —: Male, --: Female, ○: Control, ●: SKI306X 0.3 g/kg, ▼: SKI306X 1.0 g/kg, ■: SKI306X 3.0 g/kg. *Significantly different from control ($p<0.05$).

동안 관찰되지 않았다(Table II).

Fig. 1은 매주 측정한 각 군의 체중변화를 나타낸 것으로서 대조군과 SKI306X 투여군 공히 실험기간 동안 지속적으로 체중이 증가하고 있음을 알 수 있었다. SKI306X의 용성 최고용량 투여군(3.0 g/kg)의 체중증가는 대조군에 비하여 투여개시 1주 후부터 투여종료 기간까지 통계학적으로 유의성있는 차이를 나타내었으나 2주 동안의 회복기간중 SKI306X의 전투여군과 대조군과의 유의성있는 체중차이는 나타나지 않았다.

투여군의 사료 섭취량은 시험기간 동안 대조군과 차이를 보이지 않았다. SKI306X의 용성 저용량(0.3 g/kg) 및 중간 용량 투여군(1.0 g/kg)의 음수 섭취량은 투여후 7일째 측정치에서 대조군에 비해 각각 통계학적으로 유의성있는 차이를 보였으나 이후의 시험기간 동안에는 통계적으로 유의적인 차이를 보이지 않았다(Fig. 2, 3). 시험기간동안 실시한

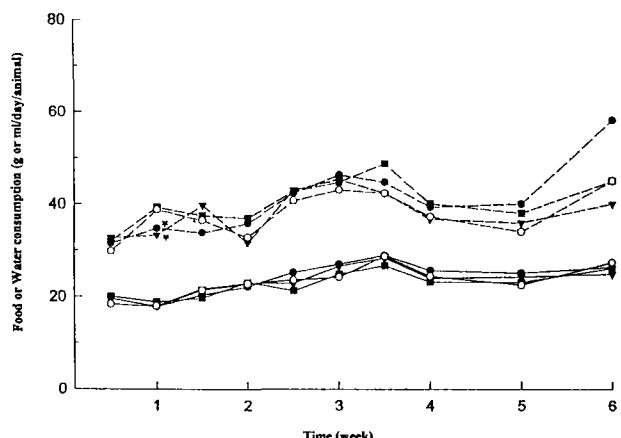


Fig. 2. Food and Water consumption of male rats administered orally with SKI306X. —: Food consumption, --: Water consumption, ○: Control, ●: SKI306X 0.3 g/kg, ▼: SKI306X 1.0 g/kg, ■: SKI306X 3.0 g/kg, *significantly different from control ($p<0.05$).

Table II. Mortality in rats treated orally with SKI306X

Sex	Dose (g/kg/day)	Experimental period (week)							
		1	2	3	4	Mortality	5	6	Mortality
Male	Control	0 ^a	0	0	0	0/15	0	0	0/5
	0.3	0	0	0	0	0/15	0	0	0/5
	1.0	0	0	0	0	0/15	0	0	0/5
	3.0	0	0	0	0	0/15	0	0	0/5
Female	Control	0	0	0	0	0/15	0	0	0/5
	0.3	0	0	0	0	0/15	0	0	0/5
	1.0	0	0	0	0	0/15	0	0	0/5
	3.0	0	0	0	0	0/15	0	0	0/5

^aNumber of dead animal.

안검사에서도 SKI306X에 의한 비정상적인 소견은 관찰할 수 없었다.

혈액학적 및 혈청 생화학적 검사 소견

SKI306X를 2주간 연속투여한 후 채취한 혈액학적 검사 결과 자성 투여군의 적혈구 수치가 대조군에 비해 통계적으로 유의성 있는 차이를 나타내었으나 4주간 투여한 경우

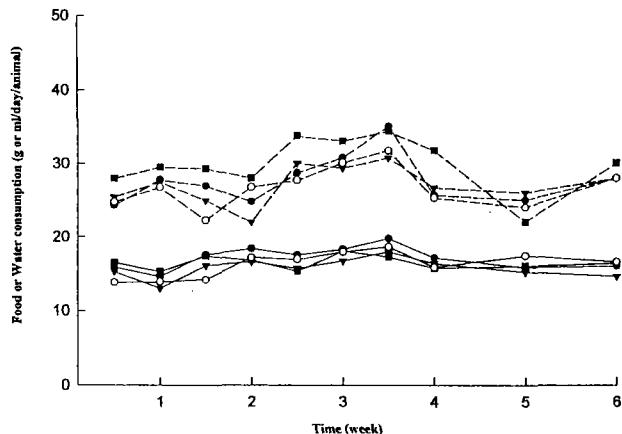


Fig. 3. Food and Water consumption of female rats administered orally with SKI306X. —: Food consumption, --: Water consumption, ○: Control, ●: SKI306X 0.3 g/kg, ▼: SKI306X 1.0 g/kg, ■: SKI306X 3.0 g/kg.

적혈구의 수치는 대조군에 비해 어떠한 차이도 발견할 수 없었다. 이러한 점은 SKI306X가 실험동물의 적혈수 감소를 유발할 수 있을 가능성을 내포하나 이러한 변화가 성비의 차이가 있고 그 변화치가 정상범위내에 속하였으며 가역적인 변화일 뿐만아니라 용량 및 투여기간의존적인 변화도 보이지 않았으며 빈혈과 관계된 혈색소(HGB), 적혈구 용적비(HCT) 등의 검사항목이 정상적으로 측정된 것으로 볼 때 SKI306X가 적혈구감소를 일으키는 작용은 없는 것으로 사료된다. 그외의 다른 검사항목들은 SKI306X 투여에 의해 어떠한 유의적인 변화도 보이지 않았다(Table III-V).

SKI306X를 2주간 연속투여한 후 실시한 혈청 생화학적 검사결과를 Table VI에 나타내었다. 자성 투여군중 저용량 투여군(0.3 g/kg)과 중간용량 투여군(1.0 g/kg)에서 ALP 치가 유의성 있게 증가하였으며 저용량투여군(0.3 g/kg)의 ALT치, BUN치 및 Cl치가 유의성 있게 증가하였다. 웅성투여군중 저용량투여군의 AST치가 Control군에 비해 유의성 있게 증가하였으며 고용량투여군(3.0 g/kg)의 BUN치가 Control군에 비해 각각 유의성 있게 증가하였다. 그러나, ALP 치외에 유의성 있는 변화가 관찰된 검사측정치는 정상범위내에 존재하고 용량에 따른 의존성을 보이지 않았다.

SKI306X를 4주간 연속투여한 후 실시한 혈청 생화학적

Table III. Hematological results of rats treated orally with SKI306X for two weeks

Sex	Dose (g/kg)	WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Granul. (%)	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	HGB (g/dL)	HCT (%)	PLT ($10^4/\text{mm}^3$)
Male	Control	13.06±3.29	90.02±2.53	8.52±2.27	1.46±0.34	6.29±0.55	6.29±1.02	40.56±2.82	128.64±22.77
	0.3	8.86±2.81	89.94±1.44	8.64±1.10	1.42±0.53	6.04±0.42	12.60±0.50	39.20±2.19	121.80±10.70
	1.0	10.78±2.76	89.10±2.62	9.26±2.02	1.64±0.67	6.09±0.39	12.80±0.45	39.88±1.92	133.24±9.08
	3.0	11.70±3.38	90.54±1.99	8.32±1.51	1.04±0.30	5.95±0.40	11.88±0.41	37.44±1.03	117.76±19.31
Female	Control	8.10±1.79	93.20±1.48	5.92±1.06	0.88±0.43	6.28±0.17	12.6 ±0.38	38.94±1.38	127.28±14.51
	0.3	8.50±3.89	88.72±5.81	9.62±5.46	1.66±0.88	5.89±0.18*	12.24±0.36	37.26±0.46	111.60±29.36
	1.0	12.04±3.66	93.02±1.78	5.98±1.42	1.00±0.43	5.90±0.21*	12.44±0.42	37.32±1.23	126.60±14.53
	3.0	8.90±1.71	94.40±1.41	4.98±1.23	0.63±0.22	5.85±0.14*	12.25±0.13	36.95±1.16	137.65±7.86

Each value represents the mean±S.D. of 5 rats. *Significantly different from control ($p < 0.05$).

Table IV. Hematological results of rats treated orally with SKI306X for four weeks

Sex	Dose (g/kg)	WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Granul. (%)	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	HGB (g/dL)	HCT (%)	PLT ($10^4/\text{mm}^3$)
Male	Control	14.27±5.25	89.30±2.43	9.28±2.07	1.42±0.48	7.17±0.38	14.04±0.79	43.88±2.00	124.78±12.91
	0.3	14.89±5.40	89.30±2.14	9.17±1.81	1.53±0.83	7.05±0.33	14.20±0.63	43.28±1.71	110.94±10.82
	1.0	14.87±4.32	90.14±1.50	8.19±1.06	1.67±0.72	7.07±0.35	14.05±0.56	43.35±1.75	121.18±12.85
	3.0	14.75±5.94	88.95±2.33	9.42±1.61	1.63±0.87	7.21±0.44	14.29±0.70	44.69±2.34	113.34±16.10
Female	Control	10.89±3.96	94.01±0.72	5.44±0.65	0.55±0.21	6.88±0.38	13.53±0.71	41.62±1.92	110.94±10.37
	0.3	12.98±4.37	92.89±2.13	6.20±1.67	0.91±0.52	6.62±0.31	13.72±0.77	39.62±2.66	115.48±10.64
	1.0	12.61±3.05	92.73±1.21	6.52±1.19	0.75±0.26	6.88±0.24	13.21±0.41	40.49±1.28	119.80±15.08
	3.0	12.77±3.33	92.11±2.07	7.02±1.78	0.87±0.41	6.72±0.25	13.27±0.23	40.64±1.33	113.90±10.70

Each value represents the mean±S.D. of 10 rats.

Table V. Hematological results of rats at the end of two-week recovery period after SKI306X treatment

Sex	Dose (g/kg)	WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	Lymph. (%)	Mono. (%)	Granul. (%)	RBC ($10^6/\text{mm}^3$)	HGB (g/dl)	HCT (%)	PLT ($10^3/\text{mm}^3$)
Male	Control	15.70±4.37	93.46±2.26	6.02±2.05	0.52±0.23	7.45±0.29	13.84±0.72	43.24±1.86	111.32±15.20
	0.3	16.56±0.99	93.44±0.71	5.98±0.63	0.58±0.13	7.60±0.26	14.20±0.30	44.84±0.85	116.68±10.21
	1.0	16.06±5.52	92.73±2.19	6.64±2.04	0.62±0.26	7.53±0.29	13.90±0.59	43.84±1.78	106.36±8.31
	3.0	14.35±1.87	92.77±1.64	6.68±1.38	0.55±0.26	7.38±0.16	14.20±0.45	44.33±0.72	98.95±20.43
Female	Control	11.86±2.66	93.66±1.24	5.84±1.14	0.50±0.12	7.05±0.32	13.42±0.54	41.08±2.21	108.00±10.29
	0.3	10.96±2.95	94.32±1.37	5.16±1.24	0.52±0.18	6.79±0.13	13.02±0.36	39.52±0.62	105.40±3.68
	1.0	9.86±1.53	95.12±0.62	4.42±0.67	0.46±0.13	7.24±0.23	13.60±0.32	41.56±0.96	103.84±5.93
	3.0	13.58±8.59	92.74±3.12	6.56±2.56	0.70±0.57	7.15±0.34	13.58±0.83	41.50±2.31	108.72±17.71

Each value represents the mean±S.D. of 5 rats.

검사 결과(Table VII), 웅성투여군에서 중간용량투여군(1.0 g/kg)의 Cl치 및 Na치가 유의성있게 감소하였고 저용량투여군(0.3 g/kg)에서 BUN치가 유의성있게 증가하였고 Glucose치 및 Na치가 Control군에 비해 각각 유의성있게 감소하였다. 자성투여군중 고용량투여군(3.0 g/kg)의 Cl치가 유의성있게 증가하였으며 고용량 및 중간용량투여군의 Creatinine 치가에서 Control군에 비해 각각 유의성있게 증가하였다. 저용량투여군의 Glucose치가 Control군에 비해 각각 유의성있게 감소하였다. SKI306X 자성 전투여군의 Ca 치가 Control군에 비해 유의성있게 감소하였다. 2주간 투여결과와는 달리 4주간 연속 SKI306X투여에 의한 혈중 ALP 증가는 관찰되지 않았다.

2주간의 회복기간후에 실시한 혈청 생화학적 검사결과 (Table VIII) 웅성 중간 용량 투여군(1.0 g/kg)에서 AST치가 대조군에 비해 유의성 있게 증가하였으며 저용량투여군의 Cl치 및 Na치가 Control군에 비해 각각 유의성있게 감소하였다. 이러한 유의성있는 변화는 SKI306X의 투여용량과는 무관하게 나타났다. 자성투여군중에서 중간용량투여군의 Creatinine과 Na치가 각각 유의성있게 증가하였고 저용량 투여군의 Bilirubin치가 Control군에 비해 유의성있게 감소하였다.

혈청 생화학적 검사결과 대조군에 비해 통계적 차이를 보이는 몇가지 검사항목이 발견되었으나 그 변화가 미미한 정도로서 모두 정상 범위에 속하였으며 용량의존성을 보이지 않았으며 또한 투여기간의 장기화에 따른 독성의 심화 현상이 나타나지 않았다.

뇨검사

SKI306X를 4주간 연속 투여한 투여군과 투여 후 2주간의 회복기간 후 실시한 뇌검사에서 SKI306X 전 투여군에서 특이한 변화를 관찰할 수 없었다(Table IX, X).

장기증량

SKI306X를 2주간 또는 4주간 연속투여한 후 각 장기의 절대증량을 측정한 결과(Table XI, XII) 2주간투여후 웅성

투여군의 중간용량(1.0 g/kg)과 자성투여군의 고용량(3.0 g/kg)에서 간장 및 위장의 절대 증량이 각각 증가하였으며 4주간 연속투여후 심장 및 위장의 절대증량이 대조군에비해 통계적으로 유의적인 차이를 보였다. 회복 기간종료 후 각 동물의 장기증량을 측정한 결과(Table XIII), 절대 장기 증량에 있어서 SKI306X 전 투여군과 대조군 간에 어떠한 차이도 나타나지 않았다.

상대 장기증량

SKI306X를 2주간 또는 4주간 연속투여한 후 각 장기의 체중에 대한 상대증량을 산출한 결과(Table XIV, XV) 2주간 투여 후 웅성군의 중간용량 및 고용량 투여군에서 간장의 상대증량이 대조군에 비해 유의성있게 증가하였다. 그러나 4주간 투여시에는 절대증량 측정 결과와 마찬가지로 간장의 상대증량 증가는 관찰되지 않았다. 투여 기간중 위장에 대한 상대증량은 고용량 투여군에서 증가하는 경향이 있었으며 심장의 상대증량은 4주간 투여시 웅성군의 중간 용량 및 고용량 투여군에서 각각 유의성있게 감소하였다. 뇌의 상대증량은 4주간 투여시 웅성군 고용량 투여군에서 만 증가하는 경향을 보였다. 2주간의 회복기간 종료 후 산출한 각 장기의 상대증량에서는 전 투여군에서 대조군과의 유의성있는 차이가 나타나지 않았다(Table XVI).

병리학적 검사

육안적 소견

SKI306X를 2주간 연속투여한 후 실시한 중간도살에서 육안적으로 관찰한 소견으로는 SKI306X 웅성 중간용량 투여군(1.0 g/kg)과 자성 저용량(0.3 g/kg) 투여군중 각각 한 개체에서 간장이 종창되고 모자이크양의 무늬를 띠는 것을 관찰할 수 있었다. 4주간 연속투여 후 실시한 부검에서 육안적으로 관찰한 소견으로는 자성 대조군의 한 개체에서 좌측 신장의 표면에 백색의 직경 3 mm 정도의 원형반점을 관찰할 수 있었다. 2주간의 회복기간 후 실시한 부검에서 육안적으로 관찰한 소견으로는 SKI306X 자성 고용량 투여군(3.0 g/kg)과 대조군의 각각 한 개체의 양측 신장이 종대되어 있었고 lobulated 되어 있었으며 투명한 액으로 차있

Table VI. Blood biochemistry of rats treated orally with SKI306X for two weeks

Sex	Dose (g/kg)	Albumin (g/dL)	ALP (U/L)	AST (U/L)	Bilirubin (mg/dL)	Chol. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	Protein (g/dL)	Creatinine (mg/dL)	T _g (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Cl (meq/L)	Na (meq/L)	K (meq/L)	
Control	3.9±0.3	272.3±83.5	88.2±6.7	26.1±5.4	0.2±0.0	63.1±8.4	13.6±1.7	197.3±41.5	6.3±0.5	0.5±0.0	119.8±52.3	11.5±0.6	109.8±0.8	154.2±3.9	6.0±0.9	
M	0.3	3.8±0.2	216.7±43.6	121.3±21.2*	28.3±2.9	0.2±0.0	69.4±9.5	14.9±1.3	169.7±16.2	6.3±0.3	0.5±0.1	139.6±55.0	11.2±0.5	110.6±1.7	153.9±2.0	5.3±0.3
M	1.0	3.9±0.2	396.0±107.9	95.7±11.3	31.5±3.0	0.2±0.0	63.3±5.1	16.2±2.1	215.9±37.8	6.5±0.3	0.5±0.0	133.1±66.1	11.8±0.7	111.0±1.9	157.1±1.5	6.7±1.1
M	3.0	3.5±0.1	342.5±91.9	94.4±12.8	28.5±4.9	0.1±0.0	58.6±8.1	16.6±1.2*	160.9±11.8	5.9±0.3	0.4±0.1	130.2±57.9	10.9±0.4	108.8±3.4	151.5±5.2	5.1±0.4
Control	4.0±0.3	161.0±72.7	97.5±13.6	23.0±5.1	0.1±0.0	63.6±6.1	14.4±2.9	168.5±19.0	6.5±0.3	0.5±0.0	66.3±28.9	11.0±0.2	108.8±0.8	151.6±0.8	151.6±0.8	
F	0.3	4.0±0.1	353.1±56.9*	113.7±15.9	37.7±6.2*	0.1±0.0	65.9±9.0	19.8±3.2*	145.9±3.1	6.6±0.2	0.5±0.0	85.1±26.9	10.7±0.3	111.2±0.8*	111.2±0.8*	153.0±1.0
F	1.0	4.0±0.3	334.3±75.6*	90.6±20.6	31.2±3.7	0.1±0.0	60.5±1.8	16.5±2.2	157.4±19.6	6.6±0.2	0.5±0.0	85.2±31.7	11.1±0.4	109.6±1.5	109.6±1.5	151.2±1.7
F	3.0	3.9±0.2	191.9±78.0	94.2±10.4	24.0±4.2	0.2±0.0	63.3±10.7	14.6±2.4	148.7±14.1	6.5±0.2	0.5±0.0	56.5±9.8	10.9±0.0	109.5±1.3	109.5±1.3	151.0±1.9

Each value represents the mean±S.D. of 5 rats. *Significantly different from control ($p < 0.05$).**Table VII.** Blood biochemistry of rats treated orally with SKI306X for two weeks

Sex	Dose (g/kg)	Albumin (g/dL)	ALP (U/L)	AST (U/L)	Bilirubin (mg/dL)	Chol. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	Protein (g/dL)	Creatinine (mg/dL)	T _g (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Cl (meq/L)	Na (meq/L)	K (meq/L)	
Control	3.8±0.2	320.8±61.1	77.9±7.2	33.6±4.4	0.1±0.0	69.4±11.0	15.0±1.8	235.4±46.1	6.9±0.4	0.5±0.0	201.1±128.3	11.7±0.7	110.2±1.4	154.9±2.3	5.8±1.2	
M	0.3	3.9±0.2	369.1±94.7	85.5±23.6	36.6±6.7	0.1±0.0	66.7±10.7	18.7±2.4*	185.9±22.2*	6.8±0.3	0.5±0.0	158.4±87.6	11.5±0.6	108.3±2.5	151.8±3.3*	5.7±0.9
M	1.0	3.8±0.2	368.7±67.6	84.2±12.6	33.3±3.9	0.1±0.0	70.7±5.6	17.0±1.5	197.5±31.1	6.7±0.3	0.5±0.0	164.9±61.1	11.1±0.7	108.8±12*	151.5±2.1*	5.6±1.2
M	3.0	3.9±0.3	311.9±69.2	86.5±9.5	31.7±4.5	0.1±0.0	55.4±6.8*	15.3±1.4	212.7±30.4	6.8±0.3	0.5±0.0	84.5±36.8*	11.2±0.5	111.3±1.3	155.0±1.9	6.1±1.2
Control	4.2±0.3	206.5±61.1	73.6±8.1	30.9±3.4	0.2±0.0	63.8±11.2	18.9±2.5	194.7±34.3	7.6±0.3	0.5±0.0	111.4±69.5	12.1±0.7	109.6±2.1	153.5±2.5	5.3±0.7	
F	0.3	4.1±0.2	230.9±41.6	85.2±13.9	32.4±5.7	0.2±0.0	62.0±7.5	18.7±3.2	156.6±18.0*	7.2±0.3	0.6±0.0	58.4±39.8	11.0±0.4*	111.0±1.2	152.3±1.6	4.6±0.3
F	1.0	4.2±0.2	210.2±74.6	83.8±19.4	30.6±5.3	0.2±0.0	62.9±9.7	18.4±3.3	173.5±15.0	7.3±0.3	0.6±0.0*	120.7±63.6	10.9±0.5*	110.6±2.2	152.5±1.4	4.8±0.8
F	3.0	4.1±0.2	194.6±65.8	86.1±16.7	26.1±3.6*	0.2±0.0	61.1±7.7	19.9±2.9	175.6±15.3	7.2±0.4	0.6±0.0*	84.4±53.2	10.8±0.3*	112.2±1.1*	152.7±2.5	4.8±0.6

Each value represents the mean±S.D. of 10 rats. *Significantly different from control ($p < 0.05$).**Table VIII.** Blood biochemistry of rats at the end of two-week recovery period after SKI306X treatment

Sex	Dose (g/kg)	Albumin (g/dL)	ALP (U/L)	AST (U/L)	Bilirubin (mg/dL)	Chol. (mg/dL)	BUN (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	Protein (g/dL)	Creatinine (mg/dL)	T _g (mg/dL)	Ca (mg/dL)	Cl (meq/L)	Na (meq/L)	K (meq/L)	
Control	3.7±0.2	313.6±61.0	80.5±4.3	30.8±5.2	0.2±0.0	67.2±5.8	18.9±1.5	172.7±15.2	6.9±0.2	0.5±0.1	153.6±61.9	10.6±0.1	109.2±1.3	152.0±1.9	4.5±0.3	
M	0.3	3.7±0.2	249.1±52.8	81.3±9.6	34.3±5.7	0.2±0.0	63.3±12.1	20.3±2.8	164.7±8.2	6.9±0.3	0.6±0.0	191.7±126.4	10.4±0.2	105.8±0.8*	146.7±1.1*	4.5±0.2
M	1.0	3.7±0.2	254.0±68.0	107.5±22.1*	31.8±3.1	0.2±0.0	69.3±10.7	20.6±2.3	169.4±19.4	7.0±0.3	0.6±0.0	208.9±174.4	10.7±0.5	107.6±1.1	149.3±2.4	5.3±1.8
M	3.0	3.7±0.1	242.8±84.8	83.4±8.5	27.9±2.1	0.2±0.0	57.8±6.5	18.3±2.4	176.1±18.6	6.9±0.1	0.5±0.0	150.3±20.8	10.6±0.3	108.2±1.1	150.1±1.8	5.4±1.0
Control	4.1±0.3	182.3±59.9	97.6±39.2	40.9±20.4	0.2±0.0	78.2±16.4	22.5±3.2	163.1±14.3	7.4±0.4	0.6±0.0	127.3±83.5	10.4±0.1	107.8±1.3	146.9±0.5	3.9±0.3	
F	0.3	4.2±0.1	179.1±40.1	67.8±5.0	33.9±7.5	0.1±0.0*	77.3±9.0	23.7±1.0	157.5±6.3	7.5±0.5	0.6±0.0	250.1±197.9	10.5±0.4	107.6±1.7	147.5±1.5	4.1±0.3
F	1.0	4.4±0.4	195.5±72.8	84.9±11.0	29.4±4.5	0.2±0.0	65.2±12.6	23.7±1.8	135.7±16.5	7.8±0.6	0.7±0.0*	162.2±55.4	10.7±0.3	108.2±1.6	149.9±0.9*	4.0±0.3
F	3.0	4.0±0.3	195.5±72.8	88.9±18.2	31.0±6.4	0.2±0.0	73.9±10.8	22.6±6.3	149.3±16.7	7.2±0.3	0.6±0.0	107.7±42.9	10.4±0.2	107.0±1.9	147.2±2.3	4.1±0.2

Each value represents the mean±S.D. of 5 rats. *Significantly different from control ($p < 0.05$).

Table IX. Urine analysis of rats treated orally with SKI306X for four weeks

Sex	Dose (g/kg)	n ^a	Urobil-	Occult	Bilirubin	Ketone	Glucose	Protein	pH				Nitrite
			inogen	blood	-	-	-	-	6	6-7	7	7-8	-
Male	Control	5	5	5	5	5	5	4 1	0	2	1	2	5
	0.3	5	5	5	5	5	5	4 1	0	2	3	0	5
	1.0	5	5	5	5	5	5	4 1	0	2	1	2	5
	3.0	5	5	5	5	5	5	4 1	0	1	2	2	5
Female	Control	5	5	5	5	5	5	5 0	2	2	1	0	5
	0.3	5	5	5	5	5	5	4 1	2	1	1	1	5
	1.0	5	5	5	5	5	5	5 0	3	1	0	1	5
	3.0	5	5	5	5	5	5	5 0	2	1	0	2	5

^aNumber of animals used. -: Negative, +: Slight. Each value represents the number of animals under grade.

Table X. Urine analysis of rats at the end of two week recovery period after SKI306X treatment

Sex	Dose (g/kg)	n ^a	Urobil-	Occult	Bilirubin	Ketone	Glucose	Protein	pH				Nitrite
			inogen	blood	-	-	-	-	6	6-7	7	7-8	-
Male	Control	5	5	5	5	5	5	5	1	0	3	1	5
	0.3	5	5	5	5	5	5	5	1	0	4	0	5
	1.0	5	5	5	5	5	5	5	1	0	3	1	5
	3.0	5	5	5	5	5	5	5	0	1	4	0	5
Female	Control	5	5	5	5	5	5	5	1	1	3	0	5
	0.3	5	5	5	5	5	5	4	0	3	2	0	5
	1.0	5	5	5	5	5	5	5	0	2	3	0	5
	3.0	5	5	5	5	5	5	5	0	3	2	0	5

^aNumber of animals used. -: Negative, +: Slight. Each value represents the number of animals under grade.

는 낭들이 신장표면 및 절단면에 산재해있는 것을 관찰할 수 있었다. 이들 개체의 간장은 종창되고 모자이크양의 무늬를 띠고 있었다.

병리 조직학적 소견

SKI306X를 2주간 연속투여 후 실시한 병리 조직학적 관찰결과는 Table XVII와 같다. SKI306X 웅성 중간용량(1.0 g/kg)과 고용량 투여군(3.0 g/kg) 및 대조군의 신장에서 국소적인 임파구 침윤이 관찰되었고, 대조군의 신장에서 일부 신세뇨관에 균질한 proteinous cast로 차있는 소견을 관찰할 수 있었다. SKI306X 웅성 중간용량 투여군(1.0 g/kg) 중 한 개체의 간장에서는 bile duct hyperplasia 및 결제직의 증가를 관찰할 수 있었다. 자성 대조군 중 한개체의 간장에서 국소적인 괴사와 출혈소견을 관찰할 수 있었다.

SKI306X를 4주간 연속투여 후 실시한 병리조직학적 관찰결과는 Table XVIII과 같다. SKI306X 웅성 고용량(3.0 g/kg), 중간용량(1.0 g/kg) 투여군 및 대조군의 신장에서 국소적인 임파구 침윤이 관찰되었고 일부 신세뇨관에 균질한 cast로 차있는 소견을 관찰할 수 있었다. 대조군의 간장에서 국소적인 출혈, 괴사 및 임파구 침윤이 관찰되었다.

SKI306X 자성 고용량(3.0 g/kg), 중간용량(1.0 g/kg) 투여군 및 대조군의 신장에서 국소적인 임파구 침윤이 관찰되었고 일부 신세뇨관에 균질한 cast로 차있는 소견을 관찰할 수 있었다. 자성 대조군의 한 개체의 신장에서 신세뇨관 변성, 결제직의 증가 등이 관찰되었고, 자성 고용량 투여군(3.0 g/kg) 중 한 개체의 간장에서 간 세포의 핵주위로 공포가 형성된 vacuolated foci가 관찰되었다(Fig. 4).

2주간의 회복기간후 실시한 병리조직학적 관찰결과는 Table XIX와 같다. SKI306X 웅성 고용량 투여군(3.0 g/kg) 중 두 개체의 신장에서 일부 신세뇨관에 균질한 cast로 차있는 소견을 관찰할 수 있었으며(Fig. 5) 웅성 중간용량 투여군(1.0 g/kg) 중 신장에서 일부 신세뇨관에 균질한 cast로 차있는 소견과 국소적인 임파구 침윤을 관찰할 수 있었다. 대조군의 신장에서도 국소적인 임파구 침윤과 일부 신세뇨관에 균질한 cast로 차있는 소견을 관찰할 수 있었다. 웅성 중간용량 투여군(1.0 g/kg)과 대조군의 한 개체의 간장에서 국소적인 임파구의 침윤을 관찰할 수 있었다. 자성 고용량 투여군(3.0 g/kg)과 대조군의 각각 한 개체의 신장에서 수질 및 피질의 위축, 염증세포의 침윤, 결제직의 증가, 원위 신

Table XI. Absolute organ weight of rats treated orally with SKI306X for two weeks

Sex	Dose (g/kg)	Brain (g)	Thymus (g)	Lung (g)	Heart (g)	Liver (g)	Stomach (g)	Spleen (g)	Kidney (g)	Prostate (g) /Uterus (g)	Testes (g) /Ovaries (g)
Male	Control	1.93±0.13	0.67±0.08	1.14±0.06	0.88±0.03	1.072±0.81	1.32±0.11	0.68±0.07	2.17±0.13	0.35±0.11	2.37±0.16
	0.3	1.89±0.05	0.74±0.13	1.20±0.10	0.88±0.06	1.078±1.07	1.32±0.09	0.66±0.11	2.19±0.41	0.25±0.05	2.27±0.07
	1.0	1.98±0.09	0.76±0.09	1.28±0.12	0.88±0.02	12.91±1.18*	1.43±0.06	0.62±0.09	2.49±0.33	0.33±0.03	2.31±0.10
	3.0	1.87±0.07	0.63±0.12	1.19±0.12	0.84±0.04	11.46±0.69	1.34±0.13	0.61±0.11	2.09±0.09	0.32±0.08	2.31±0.23
Female	Control	1.81±0.08	0.55±0.05	0.94±0.09	0.69±0.05	8.09±0.89	1.10±0.13	0.46±0.05	1.51±0.08	0.40±0.19	0.09±0.01
	0.3	1.84±0.09	0.58±0.08	0.97±0.05	0.74±0.06	9.84±1.20	1.06±0.05	0.56±0.08	1.87±0.55	0.35±0.05	0.09±0.02
	1.0	1.82±0.09	0.54±0.10	0.93±0.07	0.71±0.04	8.91±0.75	1.15±0.09	0.50±0.05	1.57±0.21	0.38±0.09	0.10±0.02
	3.0	1.82±0.09	0.57±0.05	1.04±0.08	0.74±0.07	9.83±0.66	1.33±0.12*	0.53±0.05	1.73±0.16	0.38±0.06	0.11±0.02

Each value represents the mean±S.D. of 5 rats. *Significantly different from control ($p < 0.05$).**Table XII.** Absolute organ weight of rats treated orally with SKI306X for four weeks

Sex	Dose (g/kg)	Brain (g)	Thymus (g)	Lung (g)	Heart (g)	Liver (g)	Stomach (g)	Spleen (g)	Kidney (g)	Prostate (g) /Uterus (g)	Testes (g) /Ovaries (g)
Male	Control	1.99±0.08	0.61±0.08	1.31±0.10	1.28±0.06	14.97±1.54	1.49±0.13	0.95±0.21	2.79±0.18	0.49±0.09	2.94±0.17
	0.3	2.05±0.09	0.61±0.07	1.35±0.14	1.21±0.12	16.24±1.88	1.44±0.16	0.88±0.15	2.66±0.28	0.39±0.05	2.87±0.10
	1.0	2.05±0.05	0.64±0.07	1.37±0.12	1.14±0.09*	16.00±1.44	1.58±0.14	0.88±0.11	2.68±0.29	0.40±0.06	3.01±0.31
	3.0	2.04±0.09	0.62±0.09	1.29±0.12	1.08±0.07*	14.80±0.79	1.65±0.07*	0.84±0.10	2.54±0.24	0.40±0.09	2.94±0.23
Female	Control	1.89±0.07	0.55±0.09	1.02±0.08	0.80±0.07	9.43±0.85	1.17±0.10	0.62±0.09	1.78±0.13	0.43±0.06	0.09±0.02
	0.3	1.94±0.09	0.50±0.09	0.98±0.06	0.78±0.04	9.64±0.65	1.17±0.05	0.64±0.08	0.50±0.13	0.50±0.13	0.09±0.02
	1.0	1.90±0.06	0.54±0.08	1.08±0.15	0.75±0.07	9.69±0.87	1.19±0.10	0.64±0.15	0.45±0.10	0.45±0.10	0.09±0.02
	3.0	1.87±0.06	0.48±0.06	1.08±0.18	0.80±0.06	10.51±0.66	1.28±0.10	0.57±0.11	0.45±0.05	0.45±0.05	0.08±0.01

Each value represents the mean±S.D. of 10 rats. *Significantly different from control ($p < 0.05$).**Table XIII.** Absolute organ weight of rats at the end of two-week recovery period after SKI306X treatment

Sex	Dose (g/kg)	Brain (g)	Thymus (g)	Lung (g)	Heart (g)	Liver (g)	Stomach (g)	Spleen (g)	Kidney (g)	Prostate (g) /Uterus (g)	Testes (g) /Ovaries (g)
Male	Control	2.08±0.09	0.56±0.08	1.28±0.17	1.24±0.18	14.91±1.21	1.48±0.11	0.76±0.04	2.73±0.19	0.63±0.19	2.99±0.17
	0.3	2.13±0.11	0.53±0.08	1.40±0.19	1.18±0.09	16.51±1.81	1.46±0.09	0.75±0.08	2.83±0.17	0.65±0.19	2.99±0.15
	1.0	2.08±0.10	0.61±0.13	1.36±0.09	1.31±0.07	16.14±2.43	1.46±0.25	0.81±0.19	2.85±0.39	0.65±0.04	3.00±0.07
	3.0	2.08±0.09	0.51±0.07	1.29±0.07	1.22±0.06	15.57±0.69	1.49±0.11	0.74±0.04	2.91±0.20	0.62±0.12	3.15±0.21
Female	Control	1.89±0.07	0.47±0.10	1.00±0.09	0.79±0.04	9.81±1.27	1.11±0.10	0.59±0.09	1.71±0.05	0.65±0.24	0.08±0.01
	0.3	1.88±0.01	0.45±0.01	1.09±0.16	0.80±0.08	9.98±0.97	1.20±0.10	0.56±0.05	1.65±0.12	0.56±0.21	0.06±0.01
	1.0	1.94±0.03	0.42±0.07	0.98±0.11	0.82±0.07	9.58±1.02	1.12±0.06	0.54±0.04	1.73±0.18	0.39±0.03	0.08±0.01
	3.0	1.92±0.05	0.41±0.05	0.93±0.06	0.80±0.07	9.78±1.95	1.24±0.07	0.61±0.11	1.67±0.09	0.62±0.13	0.08±0.01

Each value represents the mean±S.D. of 5 rats.

Table XIV. Relative organ weight (%) of rats treated orally with SKI306X for two weeks

Sex	Dose (g/kg)	Brain (g)	Thymus (g)	Lung (g)	Heart (g)	Liver (g)	Stomach (g)	Spleen (g)	Kidney (g)	Prostate (g) /Uterus (g)	Testes (g) /Ovaries (g)
Male	Control	0.79±0.04	0.27±0.03	0.44±0.05	0.36±0.01	4.34±0.21	0.53±0.04	0.28±0.03	0.88±0.05	0.14±0.04	0.96±0.08
	0.3	0.77±0.03	0.30±0.05	0.48±0.03	0.35±0.03	4.36±0.32	0.54±0.03	0.27±0.03	0.81±0.06	0.10±0.02	0.92±0.06
	1.0	0.76±0.03	0.29±0.03	0.49±0.03	0.34±0.02	4.98±0.31*	0.55±0.04	0.24±0.03	0.96±0.10	0.13±0.01	0.89±0.04
	3.0	0.79±0.03	0.27±0.05	0.51±0.04	0.36±0.01	4.86±0.30*	0.57±0.03	0.26±0.04	0.89±0.05	0.14±0.03	0.98±0.10
Female	Control	1.00±0.06	0.30±0.03	0.52±0.04	0.38±0.02	4.44±0.42	0.61±0.05	0.25±0.03	0.83±0.06	0.22±0.09	0.05±0.01
	0.3	0.99±0.08	0.31±0.03	0.52±0.03	0.40±0.01	5.27±0.47*	0.57±0.04	0.30±0.04	1.00±0.28	0.18±0.03	0.05±0.01
	1.0	0.99±0.05	0.30±0.06	0.51±0.05	0.39±0.02	4.85±0.23	0.63±0.05	0.27±0.03	0.86±0.09	0.21±0.06	0.05±0.01
	3.0	0.95±0.04	0.30±0.03	0.54±0.05	0.39±0.04	5.12±0.34	0.69±0.05*	0.28±0.03	0.90±0.07	0.20±0.04	0.06±0.01

Each value represents the mean±S.D. of 5 rats. *Significantly different from control (p<0.05).

Table XV. Relative organ weight (%) of rats treated orally with SKI306X for two weeks

Sex	Dose (g/kg)	Brain (g)	Thymus (g)	Lung (g)	Heart (g)	Liver (g)	Stomach (g)	Spleen (g)	Kidney (g)	Prostate (g) /Uterus (g)	Testes (g) /Ovaries (g)
Male	Control	0.57±0.05	0.18±0.03	0.37±0.03	0.36±0.03	4.26±0.45	0.42±0.03	0.27±0.05	0.80±0.05	0.14±0.02	0.84±0.05
	0.3	0.60±0.03	0.18±0.02	0.39±0.03	0.35±0.02	4.70±0.33*	0.42±0.05	0.26±0.04	0.77±0.04	0.12±0.01	0.83±0.05
	1.0	0.59±0.04	0.18±0.02	0.39±0.04	0.33±0.03*	4.57±0.28	0.45±0.03	0.25±0.02	0.77±0.05	0.12±0.02	0.86±0.08
	3.0	0.63±0.04*	0.19±0.03	0.40±0.03	0.33±0.02*	4.53±0.20	0.50±0.02*	0.26±0.03	0.78±0.07	0.13±0.03	0.90±0.07
Female	Control	0.84±0.06	0.24±0.03	0.45±0.02	0.35±0.02	4.18±0.25	0.52±0.05	0.27±0.03	0.79±0.03	0.19±0.04	0.04±0.01
	0.3	0.85±0.05	0.22±0.04	0.43±0.03	0.34±0.02	4.22±0.31	0.51±0.04	0.28±0.03	0.77±0.06	0.22±0.06	0.04±0.01
	1.0	0.85±0.06	0.24±0.04	0.48±0.08	0.34±0.02	4.34±0.29	0.53±0.04	0.29±0.07	0.75±0.08	0.20±0.05	0.04±0.01
	3.0	0.81±0.05	0.21±0.03	0.47±0.07	0.35±0.03	4.54±0.34	0.55±0.04	0.25±0.05	0.76±0.06	0.20±0.02	0.04±0.01

Each value represents the mean±S.D. of 10 rats. *Significantly different from control (p<0.05).

Table XVI. Relative organ weight (%) of rats at the end of two-week recovery period after SKI306X treatment

Sex	Dose (g/kg)	Brain (g)	Thymus (g)	Lung (g)	Heart (g)	Liver (g)	Stomach (g)	Spleen (g)	Kidney (g)	Prostate (g) /Uterus (g)	Testes (g) /Ovaries (g)
Male	Control	0.51±0.03	0.14±0.01	0.31±0.04	0.30±0.04	3.64±0.18	0.36±0.03	0.18±0.02	0.67±0.05	0.16±0.05	0.73±0.06
	0.3	0.50±0.04	0.13±0.02	0.33±0.05	0.28±0.02	3.87±0.23	0.34±0.02	0.18±0.03	0.67±0.02	0.15±0.05	0.70±0.04
	1.0	0.50±0.03	0.15±0.03	0.32±0.04	0.31±0.00	3.82±0.40	0.35±0.05	0.19±0.04	0.68±0.06	0.15±0.02	0.71±0.03
	3.0	0.52±0.02	0.13±0.02	0.32±0.02	0.31±0.01	3.87±0.11	0.37±0.03	0.18±0.01	0.72±0.04	0.16±0.03	0.78±0.06
Female	Control	0.75±0.05	0.18±0.03	0.39±0.02	0.31±0.02	3.88±0.54	0.44±0.03	0.23±0.04	0.68±0.04	0.26±0.10	0.03±0.01
	0.3	0.74±0.05	0.18±0.01	0.43±0.05	0.31±0.02	3.89±0.21	0.47±0.02	0.22±0.01	0.64±0.02	0.22±0.09	0.03±0.01
	1.0	0.76±0.04	0.16±0.02	0.38±0.04	0.32±0.03	3.75±0.29	0.44±0.02	0.21±0.01	0.68±0.06	0.15±0.02	0.03±0.00
	3.0	0.78±0.06	0.17±0.02	0.38±0.01	0.32±0.03	3.95±0.67	0.50±0.02	0.25±0.04	0.67±0.02	0.25±0.06	0.03±0.00

Each value represents the mean±S.D. of 5 rats.

Table XVII. Histopathological findings on rats treated with SKI306X for two weeks

	Sex	Male			Female		
		T1	T3	T4	T1	T3	T4
	Group	0	1.0	3.0	0	1.0	3.0
	Dose (g/kg/day)	5	5	5	5	5	5
	No. of animal						
Kidney	Tubular degeneration	0	0	0	0	0	0
	Urinary cast	1	0	0	0	0	0
	Lymphocyte infil.	1	1	2	0	0	0
	Fibrosis	0	0	0	0	0	0
	Cysts and Dilatation	0	0	0	0	0	0
Spleen and Lymph node	Hemosiderosis	0	0	0	0	0	0
	Extramedullary haemopoiesis	0	0	0	0	0	0
	Pigmentation	0	0	0	0	0	0
	Lymphoid changes	0	0	0	0	0	0
Liver	Hydropic and fatty changes	0	0	0	0	0	0
	Lymphocyte infil.	1	1	0	1	0	0
	Foci of altered hepatocytes	0	0	0	0	0	0
	Bile duct hyperplasia	0	1	0	0	0	0
	Fibrosis	0	1	0	0	0	0
	Necrosis	0	0	0	1	0	0
Stomach & Intestines	Inflammation	0	0	0	0	0	0
	Ulcerative changes	0	0	0	0	0	0
	Atrophy	0	0	0	0	0	0
	Hyperplastic changes	0	0	0	0	0	0
Heart	Myocardial changes	0	0	0	0	0	0
	Inflammation	0	0	0	0	0	0
Lung	Myocardial changes	0	0	0	0	0	0
	Inflammation	0	0	0	0	0	0
Adrenal gland	Normal	5	5	5	5	5	5
Nervous system	Normal	5	5	5	5	5	5
Reproductive system	Normal	5	5	5	5	5	5

Table XVIII. Histopathological findings on rats treated with SKI306X for four weeks

	Sex	Male			Female		
		T1	T3	T4	T1	T3	T4
	Group	0	1.0	3.0	0	1.0	3.0
	Dose (g/kg/day)	5	5	5	5	5	5
	No. of animal						
Kidney	Tubular degeneration	0	0	0	1	0	0
	Urinary cast	2	1	1	2	1	1
	Lymphocyte infil.	1	2	3	4	1	1
	Fibrosis	0	0	0	1	0	0
	Cysts and Dilatation	0	0	0	0	0	0
Spleen and Lymph node	Hemosiderosis	0	0	0	0	0	0
	Extramedullary haemopoiesis	0	0	0	0	0	0
	Pigmentation	0	0	0	0	0	0
	Lymphoid changes	0	0	0	0	0	0
Liver	Hydropic and fatty changes	0	0	0	0	0	0
	Lymphocyte infil.	1	0	1	0	0	0
	Foci of altered hepatocytes	0	0	0	0	0	1
	Bile duct hyperplasia	0	0	0	0	0	0
	Fibrosis	0	0	0	0	0	0
	Necrosis	1	0	0	0	0	0
Stomach & Intestines	Inflammation	0	0	0	0	0	0
	Ulcerative changes	0	0	0	0	0	0
	Atrophy	0	0	0	0	0	0
	Hyperplastic changes	0	0	0	0	0	0
Heart	Myocardial changes	0	0	0	0	0	0
	Inflammation	0	0	0	0	0	0
Lung	Myocardial changes	0	0	0	0	0	0
	Inflammation	0	0	0	0	0	0
Adrenal gland	Normal	10	10	10	10	10	10
Nervous system	Normal	10	10	10	10	10	10
Reproductive system	Normal	10	10	10	10	10	10

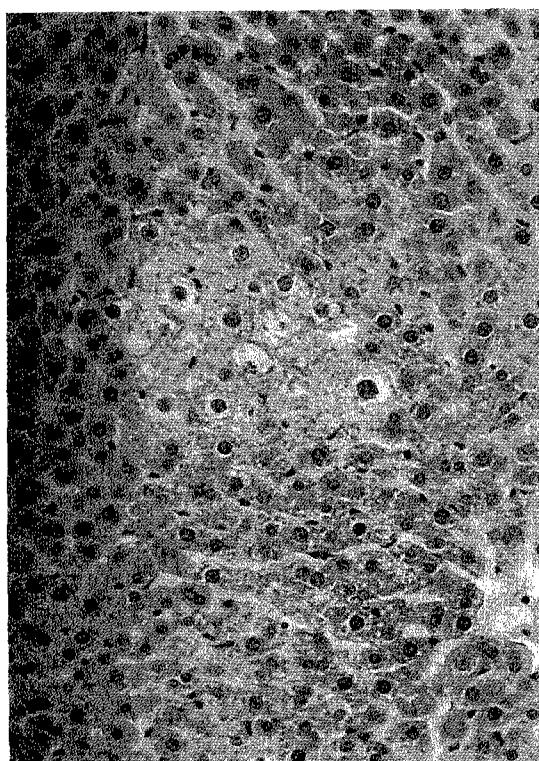


Fig. 4. Perinuclear clear area in the liver of a rat treated orally with SKI306X (3.0 g/kg/day) for 28 days. H & E ($\times 300$).

세뇨관의 팽대가 관찰되었고, 신세뇨관이 탈락된 상피세포 및 염증세포로 차있는 병변을 관찰할 수 있었다(Fig. 6). 또한 이들 개체의 간장에서는 bile duct hyperplasia, 염증 및 결제직의 증가를 관찰할 수 있었다(Fig. 7).

이러한 병리 조직학적 관찰 결과, 관찰된 주된 병변은 신장과 간장에 한정되어 있으며 이러한 병변은 이들 장기에

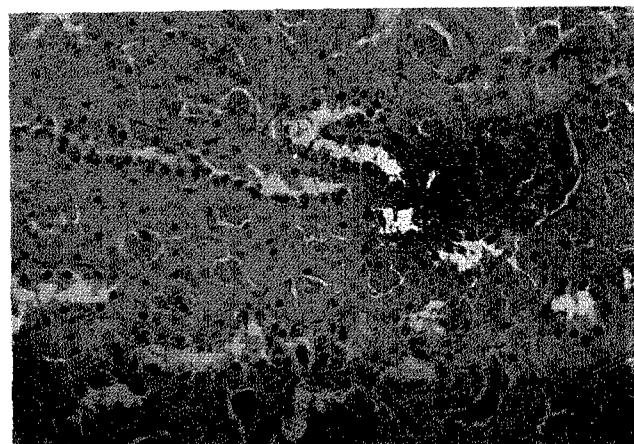


Fig. 5. Proteinous casts in the proximal tubules of a rat following oral treatment with SKI306X (3.0 g/kg/day) for 28 days and a two-week recovery period. H & E ($\times 300$).

Table XIX. Histopathological findings on rats at the end of 2 weeks recovery period after SKI306X treatment

	Sex	Male			Female	
		T1	T3	T4	T1	T3
Group						
Dose (g/kg/day)	0	1.0	3.0	0	1.0	3.0
No. of animal	5	5	5	5	5	5
Kidney	Tubular degeneration	0	0	0	1	0
	Urinary cast	1	1	2	1	0
	Lymphocyte infil.	1	1	0	1	1
	Fibrosis	0	0	0	1	0
Spleen and Lymph node	Cysts and Dilatation	0	0	0	1	0
	Hemosiderosis	0	0	0	0	0
	Extramedullary haemopoiesis	0	0	0	0	0
	Pigmentation	0	0	0	0	0
Liver	Lymphoid changes	0	0	0	0	0
	Hydropic and fatty changes	0	0	0	0	0
	Lymphocyte infil.	1	1	0	1	1
	Foci of altered hepatocytes	0	0	0	0	0
	Bile duct hyperplasia	0	0	0	1	0
	Fibrosis	0	0	0	1	0
	Necrosis	0	0	0	0	0
Stomach & Intestines	Inflammation	0	0	0	0	0
	Ulcerative changes	0	0	0	0	0
	Atrophy	0	0	0	0	0
	Hyperplastic changes	0	0	0	0	0
Heart	Myocardial changes	0	0	0	0	0
	Inflammation	0	0	0	0	0
Lung	Myocardial changes	0	0	0	0	0
	Inflammation	0	0	0	0	0
Adrenal gland	Normal	5	5	5	5	5
Nervous system	Normal	5	5	5	5	5
Reproductive system	Normal	5	5	5	5	5

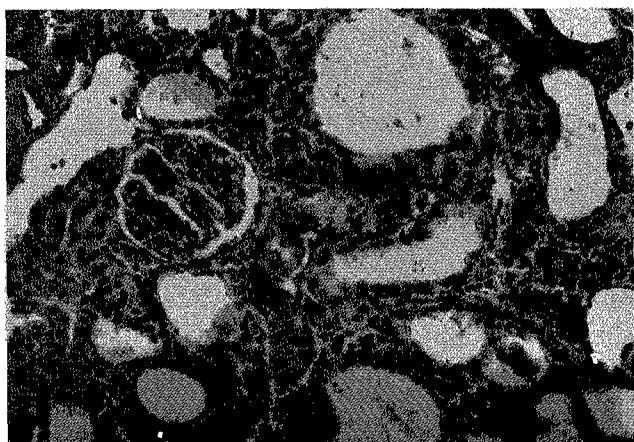


Fig. 6. Tubular dilatation and marked fibrosis in the kidney of a rats following oral treatment with SKI306X (3.0 g/kg/day) for 28 days and a two-week recovery period. H & E ($\times 300$).

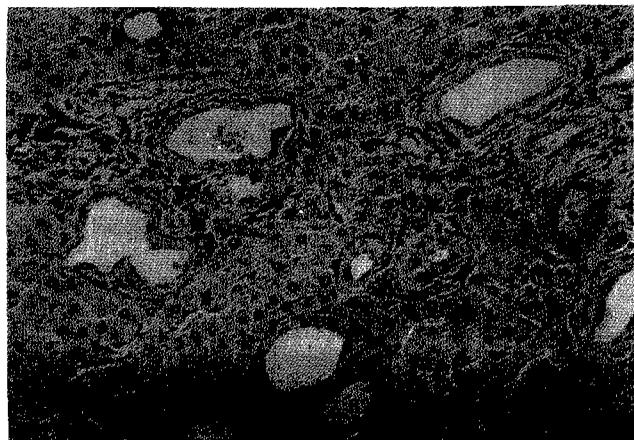


Fig. 7. Bile duct hyperplasia, inflammation and periductular fibrosis in the liver of a rats following oral treatment with SKI306X (3.0 g/kg/day) for 28 days and a two-week recovery period. H & E ($\times 300$).

물질의 독성으로 나타나는 독성병리학적 관찰소견인 세포종창, 장기구조학적 파사, 증식, 비대 및 위축 등의 소견과는 상이하며 SKI306X 투여군뿐만 아니라 대조군에서도 공통적으로 관찰되는 병변이었으며 그 병변의 관찰례가 적었다. 또한, bile duct hyperplasia 및 결제직의 증가 등의 병변이 SKI306X 투여군에서 심화되는 경향도 관찰할 수 없었으므로 이들 병변이 SKI306X의 독성으로 유발된 것으로는 사료되지 않는다.

고 칠

SKI306X는 위령선, 천화분 및 하고초 3종 생약으로부터 제조한 황갈색 분말로서 강한 항염작용을 가지고 있을 뿐만 아니라 면역기능 조절작용 및 말초혈행 기능을 개선할

수 있는 가능성을 시사함으로써 만성 류마티스 관절염 질환을 효율적으로 조절할 수 있을 것으로 기대된다. 본 시험에서는 SKI306X의 안전성을 평가하기 위해 랫드에 예상 임상 적용 경로인 경구로 1일 1회 2주간 및 4주간 반복투여하여 나타나는 독성을 관찰하였고 4주간의 반복투여후 2주간의 휴약기간을 두어 4주간의 반복투여에 의해 나타날 수 있는 독성의 회복 또는 축적독성의 유무를 조사하였다.

SKI306X의 전투여군 및 대조군에서 특이한 임상증상 및 폐사동물을 관찰할 수 없었다. 투약기간 동안의 체중측정 결과 SKI306X 웅성 고용량 투여군(3.0 g/kg)에서 체중 증가경향이 둔화되는 것이 관찰되었으나 그 정도는 약 5% 이내 범위였다. SKI306X 전투여군의 사료섭취량은 시험기간 동안 대조군과 차이를 보이지 않았고 음수 섭취량의 경우 SKI306X의 웅성 저용량(0.3 g/kg) 및 중간용량 투여군(1.0 g/kg)이 투여후 7일 측정치에서만 대조군에 비해 각각 유의성있는 차이를 보일 뿐 휴약기간 회복기에는 이러한 관찰항목에서 비정상적인 점을 발견할 수 없었다.

SKI306X의 전 투여군 및 대조군에 대한 혈액학적 검사에서 SKI306X를 2주간 연속투여한 후 자성 투여군에서만 적혈구 수치가 유의성있게 감소하였으나 이러한 변화가 성비의 차이가 있고 그 변화치가 정상범위내에 속하였으며 가역적인 변화이며 용량 및 투여기간의존적인 변화를 보이지 않고 빈혈과 관계된 혈색소(HGB), 적혈구 용적비(HCT) 등의 검사항목이 정상적으로 측정된 것으로 볼때 SKI306X가 적혈구 감소를 일으키는 작용은 없는 것으로 사료된다.

혈청 생화학적 검사에서는 SKI306X 투여군중 대조군과 유의성있는 차이를 보인 항목들이 있으나 그러한 유의성을 보인 투여군의 측정치가 대부분 정상범위 이내이고 비정상적인 증가의 경우 용량 의존성이 보이지 않고 투여기간에 따른 독성의 심화경향이 없어 SKI306X의 독성으로 기인한 결과로 보기에는 어렵다고 생각된다(Mosberg와 Hayes, 1989). SKI306X를 2주간 투여한 웅성 중간용량 투여군 및 자성 저용량 투여군의 ALP, AST 및 ALT 등의 증가는 육안 및 명리조직학적 검사에서 판독된 간장의 bile duct hyperplasia, fibrosis 등에 의한 조직손상에 기인한 것으로 생각되고 이러한 변화는 랫드에서 간혹 발견되는 소견으로 SKI306X과는 무관한 변화로 사료된다(Eustis 등, 1990).

SKI306X의 전 투여군 및 대조군에 대한 절대장기 및 상대 장기중량 측정에서 일부 장기가 유의성있는 변화를 보였다. 심장의 경우 투여 4주 후에 대조군에 비해 웅성투여군의 중간용량군과 고용량군의 절대 및 상대 장기 무게가 유의성있게 감소되었으나 실험기간중 자성투여군 및 회복기에서 SKI306X 전투여군에는 이러한 차이를 관찰할 수 없었으며, 비정상적인 명리조직학적 결과를 관찰할 수 없

었다. 위장의 경우 SKI306X 용성 고용량투여군의 절대 및 상대 장기중량이 증가하였으나 비정상적인 증식등은 병리 조직학적으로 관찰할 수 없었다. SKI306X를 2주간 투여 후 장기 중량 측정 결과에서 간장의 경우에는 육안적 관찰 결과에서 SKI306X와 무관한 비정상적인 간장병변이 소수 관찰되었고 이러한 점이 간장 무게 측정 및 결과 해석에 영향을 주어 간장의 절대 및 상대 장기중량의 증가가 관찰되었다고 사료된다. 전체적으로 SKI306X투여군의 간장의 무게가 대조군에 비해 높은 점으로 약물투여에 의한 간장 대사효소계의 변화가 있을것으로 추측된다. 그러나 간장 또는 심장의 경우 용량의존성을 보이지 않거나 시간의존적 독성의 심화 현상을 보이지 않았다.

병리조직학적 관찰에서 나타난 신장 및 간장의 국소적인 임파구 침윤 등은 약물투여군 뿐만아니라 대조군에서도 관찰되어 약물의 독성에 의한 2차적인 병리작용으로 보기 어렵고 특히 몇몇 동물에서 관찰된 신장의 polycystic change와 그에 따른 염증과 결제직의 증가, 간장의 bile duct hyperplasia와 결제직의 증가 등은 랫드에서 간혹 발견될 수 있는 소견이다(Montfomerry와 Seely, 1990; Eustis 등, 1990).

이상의 결과로부터 랫드에서 SKI306X의 아급성 독성을 종합하여 볼 때 본 시험에서 측정한 여러 항목중 대조군과 유의적인 차이를 보이는 점들이 관찰되었으나 이들 항목에서 용량의존적인 경향이 없었고 투여기간의 증가에 따른 독성의 심화작용도 관찰되지 않았다. 그리고 용성 투여군 중 고용량 투여군에서 체중 감소가 나타난 점등을 고려하

여 볼 때 본 시험에서 SKI306X의 무해용량은 0.3 g/kg/day 과 1.0 g/kg/day 사이이고, 최대 내성용량은 약 3.0 g/kg/day 이상일 것으로 추정된다.

참고문헌

- Eustis, S. L., Boorman, G. A., Harada, T. and Popp, J. A. (1990). Liver. In *Pathology of the Fisher Rat* (Boorman, G. A., Eustis, S. L., Elwell, M. R., Montgomery jr., C.A. and Mackenzie, W. F., Eds), pp. 71-94, Academic Press, San Diego.
- Lipsky, P. E. (1991). Rheumatoid Arthritis. In *Harrison's principles of internal medicine*. twelfth edition. (Wilson, J. D., Braunwald, E., Isselbacher, K.J., Petersdorf, R.G., Martin, J. B., Fauci, A. S. and Root, R. K., Eds.), vol. 2. 1437-1439. McGraw Hill, New York.
- Montgomery Jr., C. A. and Seely, J. C. (1990). Kidney. In *Pathology of the Fisher rat*. (Boorman, G. A., Eustis, S. L., Elwell, M. R., Montgomery Jr., C. A. and Mackenzie, W. F., Eds), pp. 127-153, Academic Press, San Diego.
- Mosberg, A. T. and Hayes, A. W. (1989). Subchronic Toxicity testing. In *Principles and Methods of Toxicology* (Hayes, A. W., Ed.), pp. 221-236, Raven Press, New York.
- Pearson, C. M. (1964). Experimental models in rheumatoid disease. *Arthritis and Rheumatism* 7. 80-86.
- Park, K. S., Kim, H. S., Ahn, J. S., Kim, T. S., Park, P. U., Kwak, W. J., Han, C. K., Cho, Y. B. and Kim, K. H. (1995). Preparation of antiinflammatory herbal drug, SKI 306X. *Yakhak Hoeji* 39(4), 385-394.
- 국립 보건 안전 연구원(1994). 의약품등의 독성시험기준, 국립 보건안전연구원 고시 94-3호.