

랫드에서 조각자(주엽) 나무 추출물인 Gleditschia-saponin의 경구 2주 반복투여 독성시험

김충희 · 하대식¹ · 류재두² · 허정호³ · 정명호³ · 최영태⁴ · 김근섭 · 김종수*
경상대학교 수의과 대학 약리학교실, ¹경상남도 보건환경연구원, ²국립동물검역원 부산지원,
³경남 축산진흥연구소남부지소, ⁴에스에스바이오 테크 주식회사

Oral Toxicity Studies for 2 weeks of Gleditschia-saponin in Sprague-Dawley Rats

Chung-Hee Kim, Dae-Sik Hah¹, Jae-Du Lue², Jung-Ho Heo³, Myung-Ho Jung³,
Yeong-Tae Choe, Gon-Sup Kim and Jong-Shu Kim*

Department of Pharmacology & Toxicology, College of Veterinary Medicine,
Gyengsang National University, Jinju 660-701, Korea

¹Gyeongnam Provincial Government Institute of Health and Environment

²National Veterinary Research and Quarantine Service Busan Regional Office

³Gyeongnam Livestock Promotion Institute South-branch

⁴S.S. Bio-Tech. Co.

(Received May 30, 2002)

(Accepted July 6, 2002)

ABSTRACT : The repeated toxicity of Gleditschia-saponin produced and provided by S.S. Bio-Tech Bench Co. was evaluated in Sprague-Dawley rats. Gleditschia-saponin was administered to rats by oral route at dose levels of high (180 mg/kg/day), medium (90 mg/kg/day) and low (45 mg/kg/day) once a day for 14 days. Saline was administered to another group of rats as control. Each group was consisted of 5 male and female rats. There were no dose-related changes in clinical findings, food and water consumptions, organ weights, urine analysis, biochemical examination and hematological findings in all groups of animals treated with Gleditschia.- saponin, except body weights. Body weights in male and female rats were increased significantly ($p < 0.05$) from day 4 to 14 in low, middle and high dose groups than control group. Body weight in high dose group was increased higher than control or low, middle dose groups on day 14. Gross and histopathological findings revealed no evidence of specific toxicity to Gleditschia.-saponin. Therefore, it was concluded that Gleditschia-saponin had no toxic or side effects in Sprague-Dawley rats in an repeated oral toxicity tests.

Key Words : Gleditschia-saponin , 14 days oral toxicity, Sprague-Dawley rats

I. 서 론

국내 서식 수종의 유용 약용 식물중 조각자 나무(Gleditschia officinalis)는 중국 원산의 콩과(Leguminosae)에 속하는 낙엽교목으로 높이가 15 m에 달하고 적갈색이며 가시가 굵고 갈라져 있다(宋敬之, 1993; 오진, 1971). 잎은 우수(偶數) 복엽이며 4~7쌍의 소엽이 있고 소엽신은 달걀모양, 달걀모양의 피침형, 장타원형이고 엽저는 원형 또는 쇄기형이며 가장자리는 파상의 둔한 거치(鋸齒)가 있으며

꽃은 잡생이며 정생(頂生) 혹은 액생(腋生)이며, 총상화서(總狀花序)를 갖는다. 꽃받침은 종형이고 열편(裂片)은 4개이며 난상피침형이다. 꽃잎은 4개이며 담황색에 달걀모양 또는 장타원형이고, 수술은 긴 것이 4개, 짧은 것이 4개로 총 8개이고, 꼬투리는 편평하며 20 cm로서 쪼개면 매운 냄새가 나고 종자는 갈색이며 편평한 장타원형이며 개화기는 6월, 결시기는 10월이다. 조각자 나무는 종자 번식이 가능하고 재식(栽植) 또한 가능하며 과실은 조협(芡), 근피(根皮)는 조협근피, 종자는 조협자, 엽은 조협엽, 가시는 조각자, 과실은 저아조(猪牙枣)의 처방용 명칭을 사용한다. 조각자 나무는 식물 분류 key를 중심으로 그 기원을 보면

*To whom correspondence should be addressed

소엽이 둔 거치하며 자침이 원주 대형하고 협과(莢果)가 반전하지 않는 것이다. 주엽나무(*G. japonica* var *koraensis* Nakai)는 소엽이 전연하며 자침이 소형이고 협과는 반전하고 있다. 협과가 반전하지 않는 것은 아자비과줄나무(*G. japonica* for *inarmata* Nakai)이다. 조각자 나무, 주엽나무, 및 아자비과줄나무는 주엽나무목(*Gleditschia* Linn)에 속하며 미주 및 아시아의 열대와 온대에 12종 분포한다. 조각자 나무는 “도경본초(圖經本草)”에 수치(修治) 및 창선 치료 효능이, “본초강목(本草綱目)”(전국한의과 대학 본초학 강의 교수 공저, 2000)에는 치풍열(治風熱), 중독(腫毒), 대장허비(大腸虛癯) 치료 효능이, “의학입문”에는 오장풍열을 치료한다고 되어 있다.

문창규(1985년, Arch. Pharm. Res, 8(1) 42)는 조각자의 phytopolysaccharides 가 항 종양 효능이 있다고 시험 보고한 바 있으며, Jung *et al.* (1970), Jung *et al.* (1973)은 sarcoma에 대한 Coix agrestis와 B-ethelamino-2,4-hydroxyl-5-nitroprophyl-phenol의 약리학적 효과를 연구 보고한 바 있고, 신국현 등(1996)은 참 당귀근 성분이 간의 약물 대사에 미치는 효과에 대해서, 안경섭 등(1996)은 참 당귀 뿌리가 면역증강활성 성분에 미치는 효과를 연구 보고한 바 있다. 장희진 등(1990)은 두충나무의 휘발성분에 대하여, 정명현 등(1998a, b) 당귀엑스가 약물성 간장 보호 효과에 대한 것과 고지혈증에 미치는 영향에 대하여 보고하였다. 소갑석(1986년 경희대)은 조각자가 해열, 소염 및 항균작용이 있다고 한바 있다. 박상일과 조성구(1995)는 당귀와 시호를 가축 사료첨가제 이용에 대한 연구를 하였고, 조성구(1995)는 당귀근부를 육계사료에 첨가하여 육계의 생산성과 장기발육 및 혈액조성에 미치는 영향을 보고한 바 있으나 조각자 나무의 약리학적 효과에 대한 연구는 찾아 볼 수 가 없다. 조각자 나무는 거담(去痰), 배농(排膿), 소종(消腫), 항균, 해열 효과가 있음이 알려져 있으며, 최근에는 항암효과가 있다는 연구결과가 있어 이러한 배경에서 이 생리활성 물질을 경제성 동물의 사료첨가제로 개발하여 동물의 면역력을 증가시키는 것은 물론 이 생리활성물질이 동물의 근육에 잔류할 수 만 있다면 육류섭취를 통한 사람의 건강증진과 축산물 소비촉진이라는 효과를 기대할 수 있다. 이런 배경에서 이 물질을 동물의 사료 첨가제로 개발, 응용하기 전에 그 기초 안전성 검사로서 랫드에서의 경구 반복독성 시험을 실시하여 그 결과를 보고하고자 한다.

II. 재료 및 방법

1. 시험물질

본 실험에 사용된 시험물질은 (주)S.S. Bio-Tech에서 공

급한 조각자 나무 추출액을 사용하였다. 본 물질은 갈색이며 사용 전까지 4°C에 보관하면서 사용하였다.

본 시험 물질의 추출: 조각자를 부드럽게 갈아 분말을 만들고 조각자 600 g에 methanol 3 l을 첨가하여 냉각 환원장치 하에서 3시간 동안 물 증탕하여 추출한 후 여과지에 여과하였다. 1차 추출된 잔사를 상기와 같은 조작으로 2회 더 반복 추출 후 총 추출 여액을 합한 다음 감압 농축하여 80% methanol extract를 얻었다. 이 extract를 증류수 500 ml에 용해 시켜 분액깔대기에 넣고 n-Hexane 2 ml (2회 반복)로 추출하여 n-Hexane fraction을 얻었다. 그 수층을 다시 분액깔대기에 넣고 상기와 같은 방법으로 염화메틸렌 2 l(2회 반복)을 넣어 염화메틸렌 extract으로 획분하여 감압농축하고 진공냉동건조시켜 분말을 만든 다음 냉동 보관하면서 실험에 공하였다.

2. 시험동물 및 사육환경

시험동물은 본 대학교 유전공학 연구소에서 생산된 특정 병원체 부재 4주령 평균체중이 200~250 g 되는 Sprague-Dawley 랫드 암수 각 20마리를 구입하였다. 구입 후 유전공학 연구소 실험 동물실에서 1주간 순화를 시킨 후 시험에 사용하였다. 실험 기간 중 사육실 환경 조건은 실내온도 23~24°C, 상대습도 50±10%, 환기횟수 10~14회/hr, 조명 12 hr/day을 유지하였다. 모든 실험 동물은 랫드 사육용 polycarbonate 케이지(400L×250W×189H mm)에 5마리씩 각각 암 수 분리하여 사용하였다. 사료는 랫드용 고형 사료(삼양사료)를, 물은 상수도수를 자유롭게 섭취시켰다.

3. 시험군 및 투여량 설정

임상예정 용량(돼지)(0.9 mg/kg)의 200배인 180 mg/kg B.W.을 최고 용량으로 설정하고 일정한 공비 (0.5)로 하여 중간용량 90 mg/kg, 저 용량군 45 mg/kg,으로 하여 3개의 용량군으로 설정 하였으며, 대조군은 생리식염수를 동량 투여하였다.

4. 관찰 및 검사항목

1) 임상증상 및 사망관찰

모든 시험동물에 대해서 매일 1회 일정한 시간에 일반상태의 변화, 중독증상, 및 사망유무를 전 실험 기간동안 관찰하였다.

2) 체중 측정

시험 기간 중 체중은 시험개시일, 4, 7, 10, 그리고 14일에 측정하였다.

3) 사료 섭취량 및 물 섭취량

사료 섭취량 및 물 섭취량은 사육상자별로 당일 급여 및 급수총량과 익일 잔량을 시험개시, 4, 7, 10 그리고 14일에 측정하였다.

4) 뇨 검사

모든 실험 동물에 대하여 최종 투여일에 1회 검사하였다. 뇨 검사는 N-multistix(Ames)을 이용하여 pH, protein, glucose, ketone body, urobilinogen, bilirubin, nitrite, leukocyte, 비중, 그리고 잠혈(blood)치를 검사하였다.

5) 혈액학적 검사

일반 혈액학적 검사는 EDTA로 항 응고 처리하여 적혈구수(RBC), 백혈구수(WBC), 헤마토크리트치(Hct), 혈색소량(Hb), 평균적혈구혈색소농도(MCHC), 평균적혈구혈색소량(MCH), 평균혈구용적(MCV), 중성호성백혈구(neutrophil), 산호성백혈구(eosinophil), 염기호성백혈구(basophil), 림프구(lymphocyte), 및 단핵구(monocyte)을 자동혈구측정기(HEMAVET 850, Japan)을 이용하여 측정하였다.

6) 혈청 생화학적 검사

혈청 생화학적 검사는 부검전일 절실 시킨 동물을 마취하여 채혈한 다음 실온에서 응고시킨 다음 원심분리(3,000 rpm×15 min) 해서 얻은 혈청에 대해서 alkaline phosphatase(ALP), glutamic oxaloacetic transaminase(GOT), glutamic pyruvic transaminase(GPT), 콜레스테롤(cholesterol), 혈당(blood glucose), 총단백(total protein), bilirubin, triglyceride, urea, Cl, Ca을 자동분석기를 이용하여 측정하였다.

7) 부검 및 장기중량 측정

시험 기간 중 폐사한 동물이 없었으므로 시험 종료 후

모든 동물을 마취 후 완전 방혈 한 다음 육안적으로 장기를 검사하였다. 전 실험동물에 대하여 각 장기의 중량을 측정하였다.

8) 병리조직학적 검사

장기 중량 측정이 끝난 liver, heart, spleen, adrenal gland, brain, testis, ovary, lung, kidney, thyroid gland, thymus gland를 10% 중성 포르말린에 고정시킨 후 파라핀 포매하여 5 μm 절편을 만들어 hematoxylin & eosin 염색을 하여 관찰하였다.

9) 통계분석

본 실험에서 얻은 측정치의 통계학적 분석은 통계처리 computer program인 SAS(Statistical Analysis System)을 이용하여 등분산 검정 후 one-way ANOVA에서 유의한 F 값이 관찰되는 항목에 대하여 대조군과 각 용량군 사이의 유의수준 $p < 0.05$ 로 Dunnett's t-test를 이용하여 실시하였다.

III. 결과 및 고찰

1. 일반증상 관찰

시험 전 기간을 통하여 대조군을 비롯하여 모든 처치군 암수에서 별 다른 특이한 임상증상이 관찰되지 않았으며 폐사한 동물도 없었다.

2. 체중변화

Gleditschia-saponin을 투여한후 시험기간 동안의 암수의 체중 변화는 약물 투여 4일째부터 각 처리 그룹은 대조군에 비하여 체중이 증가하는 경향을 보였고, 14일째 고용량

Table 1. Body weight changes of male and female Sprague-Dawley rats orally administered with Gleditschia-saponin for 14 days (mean±SD)

Sex	Days after treatment	Dose (mg/kg)			
		Control	Low	Middle	High
		0	45	90	180
Male	0	262.8±10.08	274.2±15.01	276.2±15.42	266.0±15.98
	4	267.4± 9.40 ^b	283.4±17.27 ^b	283.6±14.03 ^b	310.8± 9.96 ^a
	7	271.4± 9.45 ^b	290.8±16.71 ^b	289.0±16.08 ^b	323.8±13.26 ^a
	10	275.6± 9.74 ^b	297.8±15.90 ^b	296.0±20.38 ^b	332.2±15.40 ^a
	14	280.2± 8.50 ^c	305.8±15.55 ^b	303.2±19.38 ^b	340.2±15.79 ^a
Female	0	229.8±12.11	231.8±10.55	239.6± 6.58	245.4± 9.07
	4	235.6±10.21 ^b	236.2± 9.86 ^b	244.8± 5.76 ^b	257.2± 8.87 ^a
	7	239.4±10.45 ^b	240.4± 9.84 ^b	249.0± 5.57 ^b	262.2± 9.50 ^a
	10	243.2±11.61 ^b	244.8± 9.42 ^b	252.6± 4.88 ^b	267.0± 8.63 ^a
	14	246.8±11.12 ^b	250.8±10.18 ^b	256.6± 4.10 ^b	275.4±12.78 ^a

^{a-c}: Values with different superscripts in the same row are significantly different ($P < 0.05$).

Table 2. Absolute organ weight in male and female rats treated with the Gleditsia-saponin orally for 14 days (Mean±SD)

Parameters	Sex		Male				Female			
	Group	Dose (mg/kg)	Low		High		Low		High	
			Control	Low	Middle	High	Control	Low	Middle	High
No. of animals		0	45	5	180	0	45	5	180	
liver (g)		5	11.084±1.7161	12.663±0.071	12.756±1.014	12.918±1.0825	8.542±0.7787	9.068±1.306	10.068±1.306	9.7608±1.2175
heart (g)			1.11±0.1249	1.26±0.332	0.952±0.0653	1.272±0.2054	0.793±0.0533	0.726±0.0673	0.8662±0.1428	0.8196±0.1281
spleen (g)			0.648±0.0581	0.676±0.0483	0.636±0.0336	0.735±0.091	0.5818±0.0398	0.6562±0.236	0.6814±0.1422	0.6074±0.0855
adrenal gland (g)	Left		0.024±0.0023	0.023±0.0019	0.022±0.0076	0.026±0.0056	0.0216±0.0077	0.0234±0.004	0.0382±0.0625	0.0362±0.0358
	Right		0.021±0.0024	0.025±0.0027	0.023±0.0077	0.022±0.0036	0.0269±0.0028	0.0248±0.0075	0.0324±0.0099	0.0322±0.0021
brain (g)			1.692±0.1299	1.798±0.1071	1.69±0.1164	1.662±0.0912	1.5972±0.0566	1.602±0.1484	1.746±0.0207	1.7414±0.0892
testis/ovary (g)	Left		1.398±0.0968	1.43±0.103	1.444±0.1031	1.402±0.1154	0.0606±0.0141	0.0455±0.0117	0.0586±0.0073	0.0568±0.0112
	Right		1.402±0.1045	1.45±0.121	1.382±0.0965	1.42±0.0714	0.0536±0.0062	0.0552±0.0144	0.046±0.0141	0.0552±0.0116
lung (g)			1.84±0.7026	1.858±0.4542	1.888±0.2204	2.02±0.4302	1.214±0.1176	1.294±0.1088	1.199±0.1632	1.3834±0.1875
kidney (g)	Left		1.154±0.0876	1.36±0.2051	1.266±0.1016	1.282±0.1105	0.7724±0.0658	0.726±0.0261	0.9368±0.283	0.8974±0.1098
	Right		1.138±0.0963	1.398±0.2119	0.938±0.1154	1.29±0.0863	0.7822±0.0546	0.748±0.0249	0.9074±0.2354	0.9046±0.1325
thyroid gland (g)	Left		0.006±0.0033	0.005±0.0016	0.006±0.0015	0.008±0.0018	0.0082±0.0032	0.007±0.004	0.0073±0.0012	0.0082±0.0002
	Right		0.006±0.0019	0.006±0.0019	0.006±0.0018	0.008±0.0037	0.0068±0.0029	0.0065±0.0018	0.0067±0.0015	0.0071±0.0007
thymus gland (g)			0.258±0.0702	0.283±0.0793	0.262±0.0747	0.339±0.0555	0.4794±0.0484	0.4114±0.0845	0.5048±0.1183	0.4692±0.1172

Table 3. Relative organ weights of male and female rats treated with the Gleditsia-saponin orally for 14 days (Mean±SD)

Parameters	\Sex	Male				Female					
		Group	Dose (mg/kg/day)	Low		High		Low		High	
				Control	Low	Middle	High	Control	Low	Middle	High
No. of animals		0	45	5	180	0	45	5	180		
liver (g)		5	4.153±0.6451	4.284±1.365	3.381±0.236	4.113±0.3959	3.158±0.3749	3.764±0.5159	3.292±0.6297	3.706±0.3512	
heart (g)			0.408±0.0443	0.413±0.1446	0.33±0.0195	0.405±0.0711	0.332±0.0242	0.302±0.0372	0.347±0.0504	0.35±0.045	
spleen (g)			0.238±0.0152	0.226±0.0319	0.22±0.014	0.233±0.0268	0.202±0.0237	0.271±0.0912	0.273±0.0541	0.314±0.1688	
brain (g)			0.623±0.0412	0.601±0.0706	0.588±0.0609	0.591±0.0399	0.669±0.0441	0.666±0.0698	0.702±0.0193	0.663±0.0226	
lung (g)			0.474±0.216	0.527±0.1915	0.48±0.0639	0.677±0.1559	0.408±0.0453	0.415±0.0418	0.451±0.045	0.426±0.0565	
thymus gland (mg)			0.294±0.0245	0.265±0.035	0.269±0.0214	0.307±0.0174	0.225±0.0182	0.221±0.1095	0.203±0.0478	0.204±0.0489	
adrenal gland (mg)	Right		0.013±0.0113	0.008±0.001	0.008±0.0027	0.007±0.0012	0.011±0.0012	0.01±0.0028	0.013±0.0037	0.012±0.0009	
	Left		0.009±0.0011	0.021±0.0305	0.008±0.0029	0.008±0.0017	0.009±0.0031	0.01±0.0014	0.01±0.0025	0.013±0.0014	
kidney (mg)	Right		0.425±0.0173	0.472±0.1115	0.426±0.0442	0.41±0.0323	0.327±0.0135	0.311±0.0188	0.364±0.0862	0.344±0.0417	
Rel. wt (% b.w)	Left		0.425±0.0298	0.456±0.0982	0.435±0.0315	0.418±0.0404	0.322±0.0168	0.306±0.018	0.375±0.105	0.341±0.0354	
thyroid gland (mg)	Right		0.002±0.0007	0.002±0.0006	0.002±0.0005	0.003±0.001	0.003±0.0013	0.003±0.0008	0.003±0.0006	0.003±0.0002	
	Left		0.002±0.0012	0.002±0.0003	0.002±0.0006	0.003±0.0005	0.004±0.0015	0.013±0.0232	0.003±0.0004	0.003±0.0002	
test (mg)/ovary (mg)	Right		0.515±0.0269	0.487±0.082	0.481±0.0504	0.451±0.0098	0.022±0.0025	0.023±0.0058	0.019±0.0058	0.021±0.005	
Rel. wt (% b.w)	Left		0.515±0.0302	0.48±0.0763	0.501±0.0427	0.494±0.0195	0.025±0.0057	0.029±0.0048	0.026±0.0028	0.026±0.0058	

Table 4. Hematological values of male and female rats orally treated with the Gleditsia-saponin for 14 days (mean±S.D)

Parameters	Sex							
	Male			Female				
	Group	Low	Middle	High	Control	Low	Middle	High
Dose (mg/kg/day)	0	45	90	180	0	45	90	180
No. of animals	5	5	5	5	5	5	5	5
WBC (K/ μ l)	13.444±5.6695	10.396±1.8974	13.65±2.45	12.462±1.9859	13.04±7.5215	11.16±5.8973	13.88±3.6259	13.28±7.4049
RBC (M/ μ l)	6.224±0.7249	7.16±0.7268	6.202±1.0716	6.504±0.8523	6.27±0.674	5.92±1.0368	5.402±2.8554	6.712±0.6143
Hb (g/dl)	12.84±1.2442	15.88±0.9602	16.06±0.9529	18.16±1.0644	12.48±1.3387	10.9±1.9596	12.22±1.2911	12.32±0.8319
HCT (%)	40.02±3.2828	42.46±3.504	42.38±3.4106	47±3.0765	35.1±4.1623	37.6±5.2292	38.36±2.4337	38.7±3.2094
MCV (fl)	56.74±5.9341	59.7±2.9992	66.4±5.2259	65.64±7.3643	65.92±0.9257	61.26±7.6598	62.3±1.8055	67.7±1.1726
MCH (pg)	18.6±1.9157	18.66±1.1082	19.38±1.4446	20.52±0.9338	20.12±1.1987	20.42±0.9985	20.02±0.7497	21.4±0.7583
MCHC (g/dl)	33.06±0.5459	33.26±1.6832	33.92±1.4957	34.34±1.1149	35.64±1.3612	33.38±1.3142	33.58±1.3349	34.86±0.747
RDW (%)	14.8±0.886	15.8±1.2884	16.5±1.2748	15.04±1.2116	15.06±1.0597	18.72±3.6894	16.76±1.1194	15.74±1.3164
PLT (K/ μ l)	330±52.2685	362.2±49.2209	460.2±91.9386	434.6±64.7904	492.4±325.4087	506.8±293.4599	529.4±324.9882	501.4±208.7913
MPV (fl)	9.56±1.9857	11.5±1.49	12.2±2.5642	10.28±2.5879	14.3±1.9157	12.68±4.9322	10.16±2.8369	13.4±3.7901
Neutrophil (%)	31.98±3.5812	36.64±5.9485	34.248±5.6674	36.66±8.0099	30.962±7.1686	32.636±8.0283	35.238±9.7739	35.92±14.705
Lymphocyte (%)	41.494±6.2286	37.298±2.5518	37.998±6.6718	33.328±8.2384	50.978±7.2106	49.348±6.7025	50.606±10.2884	48.978±14.9634
Monocyte (%)	8.794±2.019	9.748±2.4812	8.666±2.0251	10.356±1.5537	5.852±1.9102	7.674±2.7984	5.916±2.2078	7.978±1.8532
Eosinophil (%)	3.864±1.9672	5.658±2.9363	5.68±3.6385	6.91±0.87	1.55±1.4379	1.116±1.3371	0.16±0.1614	1.558±1.0735
Basophil (%)	0.66±0.485	0.656±0.9288	0.426±0.5652	0.64±0.0332	0.602±0.6359	0.23±0.3195	0.078±0.0572	0.562±0.85

Table 5. Serum biochemical values of male and female rats orally administration with Gleditsia-saponin for 14 days (Mean±S.D)

Parameter	Sex							
	Male			Female				
	Group	Low	Middle	High	Control	Low	Middle	High
Dose (mg/kg/day)	0	45	90	180	0	45	90	180
Chloride (mEq/l)	293.8±24.844	300.6±49.928	312.6±48.896	315.4±28.369	293.8±24.844	300.6±49.928	264.6±39.835	257.4±16.994
Glucose (mg/dl)	157±23.77	156.2±44.031	150.8±19.917	149.4±11.866	113.4±7.107	118±22.738	109±39.699	129.8±8.927
Cholesterol (mg/dl)	68.4±10.922	63.6±8.473	63.4±7.335	64.4±6.107	60.4±3.647	59.8±6.76	54.2±10.426	65.2±5.07
Urea (mg/dl)	29±2.345	26±2.449	32.4±8.444	25.4±2.51	32.2±5.805	32.4±4.98	28.8±5.07	25.4±4.393
GOT (IU/l)	80.46±9.795	83.68±16.218	90.63±13.16	91.46±2.34	128.71±24.805	128.26±14.781	102.52±5.155	116.97±30.859
GPT (IU/l)	97.38±5.444	100.2±33.752	59.6±16.334	54.4±14.519	73.6±26.885	93.2±38.016	86±11.832	81.2±41.68
ALP (IU/l)	123.8±17.627	88.6±26.557	102.2±13.9	103.6±16.441	89.6±33.665	108±48.12	103.4±52.08	81.4±44.574
Protein (mg/dl)	5.39±0.293	5.24±1.843	5.26±0.953	6.48±0.965	5.78±0.585	6.18±0.444	5.94±0.488	5.86±0.344
Bilirubin (mg/dl)	0.28±0.084	0.15±0.05	0.36±0.195	0.2±0.071	0.3±0.1	0.4±0.173	0.4±0.158	0.46±0.336
Ca (mg/dl)	13.93±2.537	11.01±2.124	12.21±1.101	14.11±0.834	11.22±2.699	12.4±2.086	11.6±2.7	10.11±0.906
Triglyceride (mg/dl)	51.2±8.701	67.8±27.078	98.2±19.202	86.4±63.838	104.2±15.77	106.4±30.794	90.4±13.202	94.6±36.631

독성시험(박진성 등, 1999)이나, 랫드에 CJ-50002을 4주간 반복투여한 독성시험(유병일 등, 1999)에서는 체중변화를 나타내지 않는다고 하였는데 이는 각 실험에 사용한 물질의 차이에서 오는 결과라고 생각된다.

2. 사료 및 수분 섭취량

각 군에서 약간의 차이는 있었으나 전반적으로 체중대비 사료섭취 및 음수 량의 변화는 관찰되지 않았다.

3. 장기중량의 변화

절대 장기중량 값은 암컷 간장의 중량이 모든 처리군에서 대조군에 비하여 증가하는 경향을 보였으나 유의성은 인정되지 않았고 모든 장기중량에서 대조군과 처리군 사이에 유의할 만한 차이는 관찰할 수 없었다(Table 2).

4. 체중에 대한 각 장기의 상대 중량비

상대 중량비에서 대조군을 포함해서 모든 처리군에서 유의할 만한 변화는 나타나지 않았다(Table 3).

5. 혈액학적 검사

혈액학적 검사 소견에서는 숫컷의 Hb, RDW와 PLT 치가 대조군에 비해 3 처리군에서 증가하는 경향을 보였으며, 암컷에서 저용량군의 Hb치가 대조군에 비해 약간 낮게 나타났으나 모두가 정상범위내에 속하며 이에 따른 육안적, 병리부검과 현미경학적 소견에서 별 다른 이상을 관찰할 수 없었으므로 용량 의존적으로 나타난 것이라고는 판단되지 않는다. 이 외에는 시험물질 투여로 인한 어떤 유의적인 변화를 나타낸 항목은 관찰 할 수 없었다(Table 4).

6. 혈청생화학적 검사

시험물질을 투여한 후 숫컷의 GOT 치가 중용량 및 대용량군에서 대조군에 비해서 증가하는 경향을 보였다 그러나 GPT 치는 오히려 중용량군과 고용량군에서 대조군에 비해 감소하는 경향을 나타내었으나 이러한 변화는 모두다 기준치 범위내에 머물러 있기 때문에 투여한 약물의 영향은 아니라고 생각된다(Table 5).

7. 뇨 검사

시험 마지막날 실시한 뇨 검사에서 암 수 모두 대조군과 처치군 사이에 특이할 만한 변화는 관찰되지 않았다

(Table 6).

8. 병리 조직학적검사

병리 조직학적 검사결과 Gleditschia-saponin 전용량 투여군의 암 수 모든 개체에서 대조군과 비교하여 시험물질 투여로 인한 어떠한 병변도 관찰할 수 없었다.

IV. 결 론

조각자(주엽) 나무에서 추출한 생리활성 물질인 Gleditschia-saponin에 대한 안전성 평가의 목적으로 이 물질을 저용량군(45 mg/kg BW), 중용량군(90 mg/kg BW) 및 고용량군(180 mg/kg BW)으로 나누어 14일간 랫드에 매일 1회씩 경구로 투여하면서 전 시험기간 동안 임상증상, 임상병리학적 검사, 부검 및 병리조직학적 검사를 한 결과 시험물질 투여와 관련하여 어떠한 독성 변화도 관찰할 수 없었다. 따라서 본 시험의 최고 농도인 180 mg/kg BW까지에서 독성이 없는 것으로 판단된다.

참고문헌

- Chang, K.M. *et al.* (1985): Effect of phytopolysaccharides on tumor cell. *Arch. Pharm. Res.*, **8**(1), 42.
- Jung, B.S. *et al.* (1970): Effect of Coix agrestis on Sarcoma 180. *J. Pharm. Soc. Kor.*, **14**, 51-53.
- Jung, W.K. *et al.* (1973): Effect of B(1-methyl-1-hydroxylmethyl)ethelamino-2,4-hydroxyl-5-nitroprophlyphenol on Sarcoma 180. *J. Pharm. Soc. Kor.*, **17**, 115-121.
- 농림부(1999): '98 특용작물 생산실적. p. 127.
- 박상일, 조성구(1995): 당귀와 시호의 가축 사료첨가제 이용연구. *RDA. J. Agri. Sci.* (Agri. Inst. Cooperation), **37**, 15-31.
- 宋敬之(1993): 蛋鷄前期複方中草藥飼料添加劑系 列配方研究報告. *中獸醫藥雜誌*
- 신국현, 한정미, 이인란(1996): 참당귀근 성분이 간의 약물대사 효소에 미치는 효과. *Kor. J. Pharmacogn.*, **27**(4), 323-327.
- 안경섭, 심용섭, 김환목, 한상배, 김익환(1996): 참당귀 뿌리의 면역증강활성 성분. *Kor. J. Pharmacogn.*, **27**(3), 254-261.
- 林元英(1977): 試根 および 當歸の 藥理學的 研究(提報). *日藥理誌*, **73**, 205-214.
- 이상섭, 유병술, 김병각, 김낙두(1975): 한국산 생약의 혈압강화 성분에 관한연구(I)-두충의 혈압강화성분의 분리 - 한국 학술원 논문집 제14집. 257-291.
- 오진(1971): 신농본초경. 한림사. p. 40.
- 장희진, 나도영, 김옥찬, 박준영(1990): 두충나무의 휘발성분. *J. Kor. Agri. Chem. Soc.*, **33**(2), 116-119.

- 정명현, 오형수, 임중훈(1998): 한국당귀 엑스가 흰쥐의 약물성 간장애에 대한 보호효과. *Kor. J. Pharmacogn.*, **29**(4), 402-412.
- 정명현, 임중훈, 오형수(1998): 한국당귀 엑스가 흰쥐의 실험적 고지혈증에 미치는 영향. *Kor. J. Pharmacogn.*, **29**(4), 300-311.
- 조성구(1995): 당귀근부 첨가사료가 육계의 생산성과 장기 발육 및 혈액조성에 미치는 영향. *K. J. Poult. Sci.*, **22**(3), 145-153.
- 지형준, 김현수(1988): Angelica속 생약의 정유 성분에 관한 연구. *Kor. J. Pharmacogn.*, **19**(4), 239-247.
- 홍두남, 노영수, 김종우, 원도희, 김남재, 조보선(1988): 두충나무의 일반생리활성 연구. *Kor. J. Pharmacogn.*, **19**(2), 102-110.
- Jensen, J.H. (1980): Meat in internafionsl bietry patterns. 35-41.
- Shin-ya Tanimoto, Kazuhiro Ikuma, Shushichi Takahashi. 1993. Improvement in Raw Meat Texture of Cultured Eel by Feeding of Tochu Leaf Powder. *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**(2), 205-208.
- Shin-ya Tanimoto, Katsuya Koike and Shuhichi Takahashi. (1993): Improvement in Broiled Meat Texture of Cultured Eel by Feeding of Tochu Leaf Powder. *Biosci. Biotech. Biochem.*, **57**(2), 325-327.
- Tsutomu Takahashi, Norichika Matsumoto and Haruji Oshio. (1988): The stability Bio-active Components in the Bark of *Eucommia ulmoides* : *Eucommiae Cortex*. *Shoyakugakn Zasshi*, **42**(2), 111-115.
- Yamada, H. (1992): Pharmacological and clinical effects of *Anglicae Radix*. *J. Traditional Sion-Japanese Medicine*, **13**, 102-109.
- 本草學(2000): 전국 한의과대학 본초학 강의 담당 교수 공저.
- 윤병일, 정수연, 김달현, 이영수, 김대용(1999): CJ-50002(비브리오 백신)의 랫드에 대한 4주간 경구 반복투여 독성 연구. *J. Toxicology and Public Health*, **15**(1), 9-17.
- 박진성, 제정환, 이광훈, 김태원 등(1999): 비글개와 랫드에서 BR 92021(정제 브아이 장티푸스 백신)의 4 주간 근육내 반복 투여 독성 시험에 관한 연구. *J. Toxicology and Public Health*, **15**(4), 517-526.