

BDR-29의 랫트에 대한 13주 반복투여 독성에 관한 연구

장보윤¹ · 강대길² · 이호섭² · 김성연^{1*}
¹원광대학교 약학대학, ²원광대학교 한의학전문대학원

Study for Thirteen Weeks Subacute Toxicity of BDR-29 in Rats

Bo Yoon Chang¹, Dae Gill Kang², Ho Sub Lee² and Sung Yeon Kim^{1*}

¹College of Pharmacy, Wonkwang University, Shinyoung-dong 344-2, Iksan Chungbuk 570-749, Korea

²Professional Graduate School of Oriental Medicine, Research Institute (MeRRI),
Wonkwang University, Iksan, Jeonbuk, 570-749, Republic of Korea

Abstract – The subchronic toxicity of BDR-29, a herbal preparation of *Cassiae Semen*, *Prunellae Spica*, *Tribuli Fructus*, and *Uncariae Rhamulus et Uncus*, was examined in male and female Sprague-Dawley rats. Rats were treated with the test substance at a dose 5 mg/kg, 50 mg/kg and 500 mg/kg intragastrically for 13 weeks. No death and abnormal clinical signs were observed throughout the administration period. There were not significantly different from control group in net body weight gain, food and water consumption, organ weight, gross pathological findings, and urine analysis among the groups rats treated with different doses of the BDR-29. Hematological findings and biochemical examination revealed no evidence of specific toxicity related to BDR-29. From these results, no observation effect level (NOEL) of BDR-29 is 500 mg/kg/day under the condition employed in this study.

Key words – BDR-29, subchronic toxicity, rats

현대사회는 급속한 고령화가 이루어지고 있으며, 이에 따라 암, 당뇨, 뇌혈관 질환 및 심장질환 등의 만성질환이 급격히 증가하고 있다. 여러 가지 만성 질환 중 뇌혈관질환은 암에 이어 두 번째로 높은 사망률을 나타내는 질환이다. 사망률 3위인 심혈관질환과 비교할 때 2배 이상의 높은 수치를 나타내고 있다.¹⁾ 한국인에 있어서 뇌혈관질환의 가장 주요한 위험요인은 고혈압이며, 고지혈증, 당뇨병, 심장질환 등도 위험요소이다.

고혈압을 억제하는 약물로 알파, 베타 수용체 등의 차단제나 칼슘길항제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 혈관확장제 등이 임상에서 사용되고 있으나 장기간 복용해야하는 특성 때문에 사용하는 약의 종류에 따라서 체위성 저혈압, 저칼륨혈증, 기침, 두통, 현기증, 부종, 식욕부진 등의 부작용을 동반할 수 있음이 알려져 있다.²⁾ 합성물질을 이용한 약물요법 수행시 여러 가지 형태의 부작용이 나타남에 따라, 최근 국내외 적으로 천연물을 이용한 의약품 개발에 관심이 증가하고 있다.³⁻⁵⁾ 많은 한약재들이 민간요법으로 이용되고 있

으며, 건강의 증진과 질병을 예방할 수 있는 식물 유래의 약용천연물에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다. 그러나 일부 한약재들은 잠재적 독성을 가지고 있어 장기간 복용하는 경우 건강에 치명적인 영향을 초래할 수 있다.^{6,7)} 한방제제가 의약품으로서 기능을 수행하기 위해서 독성에 관한 체계적인 연구가 필수적이다.

BDR-29는 결명자(決明子, *Cassiae Semen*), 하고초(夏枯草, *Prunellae Spica*), 백질려(白疾藜, *Tribuli Fructus*), 조구등(*Uncariae Rhamulus et Uncus*) 혼합물로 뇌혈관질환 및 뇌혈관질환의 직접적인 원인이 되는 고혈압, 고지혈증, 동맥경화증 등의 치료를 목적으로 구성된 처방이다.

BDR-29의 원료물질에 대한 약리학적 활성 및 전통적 임상적 이용에 대해서는 일부 정보가 있으나 그의 안전성과 독성에 관한 지식은 극히 미흡한 실정이다. 안전성 연구의 일환으로 실시한 BDR-29 단회경구투여 시험⁸⁾에서 반수치사량(LD₅₀)이 2,000 mg/kg을 상회하는 것으로 평가되어 국제경제협력기구(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD)의 급성독성시험 가이드라인⁹⁾에 의해 BDR-29가 무독성 물질임을 확인하였다. 본 연구는 새

*교신저자(E-mail): sungykim@wonkwang.ac.kr
(FAX): 063-850-7309

로운 한방처방으로, 최근 발생이 증가하고 있는 뇌혈관 질환의 예방과 치료를 목적으로 조성된 BDR-29를 장기복용 시 안전성을 평가하고자 응성과 자성 랫트에 13주간 반복 투여 실험을 수행하였다.

재료 및 방법

실험동물의 선정 - 7 주령 Sprague-Dawley계통의 특정 병원균 부재(specific pathogen free, SPF) 랫트를 (주)샘타코 BIO KOREA에서 구입 후 1주간의 적응기를 둔 후 체중이 유사한 랫트를 한 그룹으로 실험에 투입하였다. 이 동물들은 인수 시 및 적응 기간 동안 일반증상의 이상이 관찰되지 않았다. 온도 $22 \pm 2^\circ\text{C}$, 상대습도 $55 \pm 10\%$, 조명시간 12시간(오전 6시~오후 6시) 및 조도 150~300 Lux로 설정하였으며, 방사선조사로 멸균된 실험동물용 고형사료 ((주)오리엔트)와 정수시스템을 이용한 물(tap water)을 자유섭취 하도록 하였다.

실험물질의 투여용량 - 랫트의 시험물질 BDR-29의 단회 경구투여 독성시험에서 반수치사량은 2,000 mg/kg을 상회하는 것으로 확인되었다. 이에 근거하여 반복투여 독성시험에서는 500 mg/kg을 최고 용량으로 정하고, 정제 증류수로 희석하여 50 mg/kg, 5 mg/kg의 시험물질을 제조하였다. 투여경로는 한방임상에서 가장 널리 이용되고 있는 경구투여를 선택하였다. 급속제 동물용 위관(sondae)을 이용하여 위내에 직접 주입하였다. 1일 1회이며 액량은 5 ml/kg으로 계산하여 13주간 투여하였다.

관찰 및 검사항목

일반증상 및 사망동물의 관찰 - 식품의약품안전청의 독성시험기준¹⁰⁾을 참고하여 전 동물에 대하여 전 시험기간 동안 매일 일회씩의 일반증상관찰과 사망의 유무를 관찰하였다.

체중변화, 섭이량 및 섭수량의 측정 - 모든 동물에 대하여 시험기간 중 매주 1회 랫트의 체중을 측정하였고, 주 1회 사료 및 물 섭취량을 측정하였다. 측정방법은 체중 측정일에 사료 및 물의 정량을 급여한 후 익일에 잔량을 측정하여 마리 당 평균 섭취량(g/rat/day)로 산출하였다.

안과학적 검사 - 적응기간 중 시험동물에 대하여 눈의 외관을 관찰하였다. 최종 시험물질 투여 후 모든 모든 동물의 눈의 외관을 육안으로 관찰하였다.

노 검사 - 노검사는 대조군 및 BDR-29(5, 50, 500 mg/kg)군에서 마지막 시험물질 투여 후 24시간동안 채뇨하여 얻은 검체에 대해 수행되었다. 유리스캔 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.

혈액학적 검사 - 실험종료 후 ethyl ether로 마취하여 복대 동맥으로부터 채혈하고 coulter counting을 위하여 혈액응고 방지제 EDTA-2K가 들어있는 CBC채혈병(BD vacutainer)에 혈액 4 ml 취한 후, 5분 이상 혼합하여 백혈구수(WBC), 적혈구수(RBC), 헤마토크리치(HCT), 혈색소량(HGB), 평균적혈구용적(MCV), 평균적혈구혈색소량(MCH), 평균적혈구혈색소농도(MCHC) 및 혈소판수(PLT) 그리고 백혈구백분율로 호중구(neutrophil), 호산구(eosinophil), 호염기구(basophil), 림프구(lymphocyte), 단핵구(monocyte) 검사를 수행하였다. 혈액응고시간에 있어서 prothrombin time(PT)와 activated partial thromboplastin time(APTT)을 측정하기 위해 일부의 혈액을 3.8% sodium citrate가 처리된 채혈병(BD vacutainer)에 취한 후 혼합하여 원심분리(3,000 rpm, 10 min)하여 얻은 혈장을 이용하였다. 위의 지표들은 (주)켄온에 의뢰하여 측정하였다.

혈액생화학적 검사 - 실험종료 후 복대 동맥으로부터 채혈하여 얻어진 혈액을 실온에서 30분간 방치하여 응고시킨 후 원심분리(3,000 rpm, 15 min)해서 얻은 혈청에 대하여 혈액생화학적 검사를 다음의 항목 glutamic oxalate transaminase (GOT), glutamic/glutamate pyruvic transaminase (GPT), alkaline phosphatase (ALP), cholesterol, glucose, total protein (T-protein), blood urea nitrogen (BUN), creatinine, total bilirubin (T-BIL)치를 자동분석장치(SPOTCHEM EZ, AP-4430, ARKRAY)를 이용하여 측정한다. 전해질자동분석장치(NOVA5, Waltham, MA, USA)를 이용하여 sodium (Na^+), potassium(K^+), chloride(Cl^-)를 측정하였다. 전해질을 제외한 혈액 생화학적 지표들은 (주)켄온에 의뢰하여 측정하였다.

부검 및 장기중량 측정 - 실험종료 후 모든 랫트에 대하여 에테르 마취하에 치사시킨 후 장기를 적출하고, 육안적 병변 관찰 및 심장, 간, 신장(좌,우), 비장, 고환(좌,우), 난소(좌,우), 부신(좌,우), 폐, 뇌, 갑상선 및 위의 중량을 측정하였다.

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

결 과

일반증상 및 사망률 - 식품의약품안전청의 독성시험기준을 참고하여 전 동물에 대하여 전 시험기간 동안 매일 일회씩의 일반증상관찰과 사망의 유무를 관찰한 결과 모든 시험군에서 전 시험기간 동안 사망동물은 관찰되지 않았다. 이외의 관찰된 모든 일반증상에서 대조군과 차이를 나타내지 않았다.

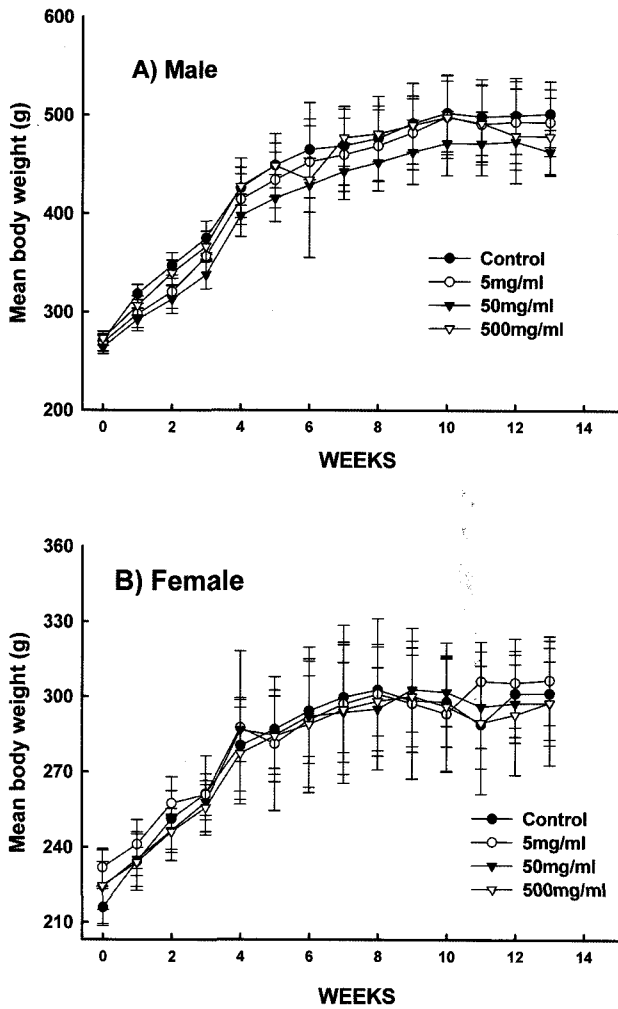


Fig. 1. Body weight increases in A) male and B) female rats treated orally with BDR-29 for 13 weeks.

체중의 변화 섭취량 및 섭취량의 변화 - 시험물질에 의한 체중변화 관찰결과 BDR-29의 반복투여는 자성 웅성 랫트 모두에서 체중에 유의적인 영향을 주지 않았다(Fig. 1). 전 시험기간을 통해 동물 당 일일 사료섭취량은 대조군 및 시험물질 투여군에서 유의적인 차이를 나타내지 않았다. 시험기간 중 웅성 대조군, BDR-29 저용량군, 중용량군, 고용량군의 동물 당 평균 일일 섭취량은 23.9 ± 5.3 , 24.4 ± 5.3 , 23.5 ± 5.1 , 24.1 ± 5.0 (g)이었다. 자성의 랫트에 있어서도 시험기간 중 대조군과 시험물질의 투여군 모두에서 섭취량의 변화는 인정되지 않았으며 대조군, 저용량군, 중용량군, 고용량군의 동물 당 평균 일일 섭취량은 16.9 ± 4.4 , 16.5 ± 3.7 , 19.0 ± 4.8 , 16.5 ± 3.6 (g)이었다(Fig. 2).

섭취량에 있어서도 13주 투여기간동안 본 시험물질 투여와 관련된 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 웅성 랫트의 평균 일일 섭취량은 48.1 ± 7.8 , 41.2 ± 7.8 , 40.3 ± 8.5 , 39.5 ± 4.8 (ml)이었으며, 자성 랫트의 일일 평균 섭취량은 29.6 ± 4.6 ,

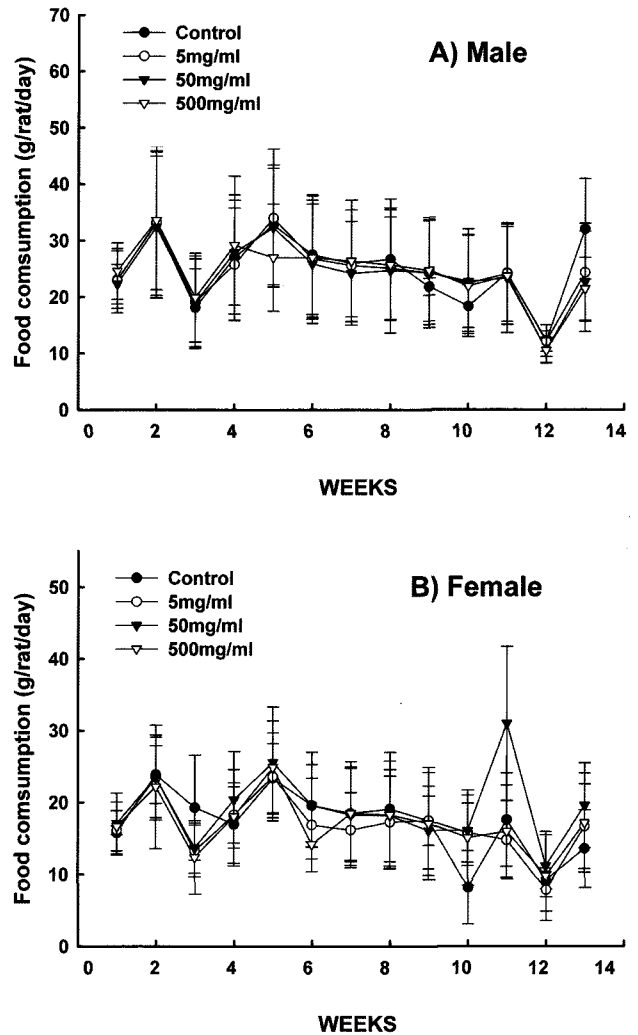


Fig. 2. Food consumption in A) male and B) female rats treated orally with BDR-29 for 13 weeks.

31.8 ± 8.2 , 34.2 ± 9.2 , 32.3 ± 8.6 (ml)이었다(Fig. 3).

뇨 검사 - Table I에 나타 낸 것 과 같이 BDR-29 투여는 측정된 잠혈(occult blood), 빌리루빈(bilirubin), 우로빌리노젠(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.

안과학적 검사소견 - 시험물질 투여와 관련된 특기할 만한 변화는 관찰되지 않았다.

육안적 부검 - 자웅성 랫트의 전 용량에서 시험물질의 투여에 의하여 발생되었다고 인정되는 조직 및 장기의 변화는 육안적으로 관찰되지 않았다.

혈액학적 검사 - BDR-29 투여에 따른 혈액학적 검사 결과 웅성 랫트 중용량(500 mg/kg) 투여군에서 림프구가 유의적으로 증가함을 확인하였으나, 투여된 다른 용량에서는 그

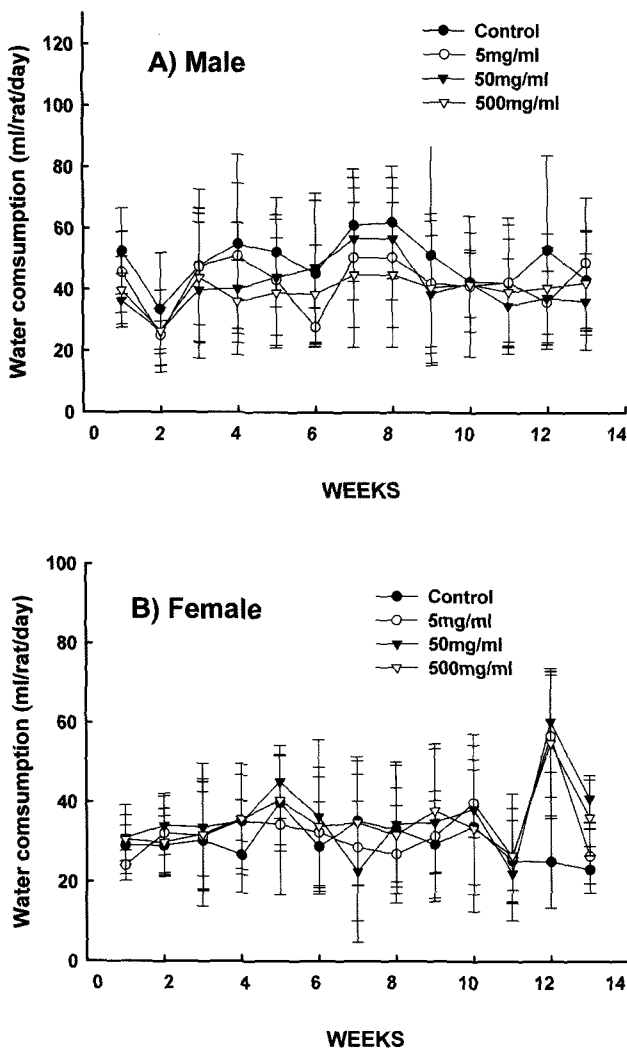


Fig. 3. Water consumption in A) male and B) female rats treated orally with BDR-29 for 13 weeks.

증가가 관찰되지 않았다. 또한 자성 랫트에서는 전체 용량 투여군과 대조군 사이에서 림프구의 수에 유의적인 차이가 나타나지 않았다. 이 외의 혈액학적 지표에서는 물질 투여와 관련된 유의적인 변화가 관찰되지 않았다(Table II).

혈액생화학적 검사 - 혈액생화학적 소견에서 총단백질량 및 총 bilirubin 의 함량은 대조군과 비교할 때 유의성 있는

차이를 나타내지는 않았다. 측정된 혈액생화학적인 지표인 GOT, GPT, ALP, cholesterol, glucose, BUN, creatinine에서는 BDR-29 투여에 의한 유의적인 변화는 관찰되지 않았다 (Table III).

절대장기 중량 및 상대장기 중량 - 투여 물질에 의한 절대장기 중량의 변화는 옹성과 자성 모든 랫트에서 나타나지 않았다(Table IV). 상대적 장기무게도 시험물질의 13주간 반복투여에 의한 변화는 관찰되지 않았다(Table V).

고 찰

뇌질환의 예방 및 치료를 목적으로 조성된 시험물질 BDR-29의 반복 경구투여에 의한 독성을 식품의약품안전청 독성 시험기준에 근거하여 연구하였다. 동량의 결명자, 하고초, 백질려, 조구등의 물추출물을 감압농축, 동결 건조시켜 제조된 BDR-29를 13주간 경구투여하고 사망률, 일반증상, 체중변화, 뇨, 부검소견, 장기 무게, 혈액학적 및 혈액생화학적인 지표들을 관찰하였다.

BDR-29는 뇌혈관질환 및 뇌혈관질환의 직접적인 원인이 되는 고혈압, 고지혈증, 동맥경화증 등의 치료를 목적으로 본 연구자들이 자체 구성한 처방이다. 결명자(決明子)는 완하, 명목(明目) 등의 효능을 가진 생약으로서, 혈압을 낮추고 혈액 중 콜레스테롤을 강하시켜주는 작용을 하며, 고콜레스테롤 식이를 통해 증가하는 지질의 함량을 감소시키는 효과가 있음이 보고되었다.¹¹⁾ 하고초(夏枯草)는 한방과 민간에서 고혈압, 자궁염 등의 치료목적으로 쓰이고 있으며, 최근 하고초의 소염 및 항암작용 등이 보고되고 있다.¹²⁾ 간신기능부족으로 인한 요통, 유정, 조루, 빈뇨, 유뇨증, 소변출혈, 백대하 등에 사용되는 백질려(白疾藜)는 항염증작용, 면역증강작용, 혈압강하, 고지혈증강화작용, 간보호작용 등의 약리활성을 갖고 있다.^{13,14)} 조구등(釣鉤藤)은 꼭두서니과(Rubiaceae)에 속하며 가시가 달린 줄기를 혈압강하 목적으로 이용되고 있다.¹⁵⁾

BDR-29의 단회독성시험을 통하여 BDR-29의 반수치사량이 2,000 mg/kg을 상회하는 안전한 물질임을 확인하였다. 본 연구는 BDR-29를 Sprague-Dawley 계통의 랫트에 13주간 반복 경구 투여를 통하여 장기투여에 의한 안전성을 확

Table I. Urinalysis of male and female rats orally administered with BDR-29 for 13 weeks

| Parameter | Sex | | Male | | | | Female | | | |
|--------------|--------------|--|---------|---|----|-----|---------|---|----|-----|
| | Dose (mg/kg) | | Control | 5 | 50 | 500 | Control | 5 | 50 | 500 |
| Occult blood | - | | 4 | 4 | 5 | 5 | 0 | 4 | 3 | 2 |
| | ± | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | +10 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 1 | 1 |
| | ++50 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | +++250 | | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Table I. Continued

| Parameter | Sex | Male | | | | Female | | | |
|-----------------------------|--------------|---------|---|----|-----|---------|---|----|-----|
| | Dose (mg/kg) | Control | 5 | 50 | 500 | Control | 5 | 50 | 500 |
| Bilirubin | - | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | 5 |
| | ± | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | +0.5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | ++1.0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | +++3.0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Urobilinogen (mg/100ml) | -0.1 | 4 | 4 | 5 | 4 | 0 | 1 | 2 | 2 |
| | ±1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | +4 | 0 | 1 | 0 | 1 | 4 | 2 | 1 | 1 |
| | ++8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 2 |
| | +++12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ketone (mg/dl) | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 |
| | ±5 | 0 | 1 | 0 | 1 | 4 | 1 | 3 | 0 |
| | +10 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 4 | 1 | 0 |
| | ++50 | 3 | 2 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | +++100 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Protein (mg/100ml) | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ±10 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | +30 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 |
| | ++100 | 0 | 2 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 2 |
| | +++300 | 3 | 0 | 3 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| | ++++1000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Nitrite | - | 5 | 5 | 5 | 5 | 4 | 4 | 5 | 4 |
| | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| Glucose (mg/100ml) | - | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | ±100 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | +250 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ++500 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | +++1000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ++++2000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| pH | -5.0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | ±6.0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| | +7.0 | 2 | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | ++8.0 | 3 | 3 | 3 | 5 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| | +++9.0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 2 | 1 |
| Specific Gravity | -1.000 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ±1.005 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | +1.010 | 2 | 2 | 4 | 4 | 3 | 0 | 0 | 2 |
| | ++1.020 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 | 2 | 1 |
| | +++1.025 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 |
| | ++++1.030 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Neucocyte (WBC/ μ l) | - | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | +25 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 3 | 2 |
| | ++75 | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 | 2 | 1 |
| | +++500 | 3 | 4 | 4 | 4 | 2 | 2 | 0 | 2 |

Table II. Hematological values of male and female rats treated orally with BDR-29 for 13 weeks

| Item | sex | | Male | | | | Female | | | |
|-------------|--------------|--|-------------|-------------|-------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| | Dose (mg/kg) | | 0 | 5 | 50 | 500 | 0 | 5 | 50 | 500 |
| WBC (K/mL) | | | 5.3±1.63 | 5.6±1.04 | 7.8±0.53 | 6.9±2.86 | 2.8±0.39 | 3.4±1.08 | 4.2±0.1 | 3.3±1.51 |
| RBC (M/mL) | | | 8.1±1.06 | 8.7±0.39 | 8.6±0.44 | 8.5±0.13 | 7.2±0.21 | 7.5±0.33 | 7.3±0.23 | 7.8±0.27 |
| HGB (g/dL) | | | 14.4±1.91 | 14.5±0.85 | 15.0±0.42 | 14.9±0.24 | 13.3±0.4 | 13.6±0.51 | 14.2±0.45 | 13.8±0.54 |
| HCT (%) | | | 39.4±5.12 | 39.6±2.31 | 40.8±1.54 | 40.9±0.86 | 36.4±0.8 | 37.5±1.06 | 38.3±0.93 | 37.4±2.12 |
| MCV (fL) | | | 48.6±0.52 | 45.7±2.92 | 47.6±1.46 | 48.3±0.79 | 50.6±1.12 | 50.2±1.34 | 49.6±2.09 | 47.9±3.38 |
| MCH (pg) | | | 17.8±0.11 | 16.8±1.06 | 17.5±0.61 | 17.6±0.16 | 18.5±0.62 | 18.4±0.38 | 18.4±0.75 | 17.7±1.00 |
| MCHC (g/dL) | | | 36.6±0.22 | 36.7±0.63 | 36.7±0.43 | 36.4±0.28 | 36.5±0.69 | 36.4±0.83 | 37.1±0.76 | 37.0±0.84 |
| PLT (K/mL) | | | 611.5±432.5 | 584.9±398.3 | 806.4±87.7 | 801.8±98.8 | 938.0±72.6 | 603.4±453.9 | 965.2±183.3 | 789.0±438.7 |
| NEU (K/mL) | | | 0.71±0.32 | 0.66±0.07 | 0.86±0.18 | 0.71±0.22 | 0.44±0.12 | 0.35±0.14 | 0.46±0.15 | 0.39±0.15 |
| LYM (K/mL) | | | 4.09±1.12 | 4.38±0.84 | 6.32±0.76** | 4.86±3.52 | 2.09±0.46 | 2.64±0.80 | 3.46±0.88 | 2.54±1.36 |
| MONO (K/uL) | | | 0.28±0.16 | 0.35±0.18 | 0.38±0.19 | 0.29±0.17 | 0.13±0.05 | 0.23±0.09 | 0.13±0.07 | 0.21±0.11 |
| EOS (K/mL) | | | 0.10±0.04 | 0.09±0.05 | 0.10±0.03 | 0.10±0.04 | 0.08±0.03 | 0.26±0.38 | 0.11±0.05 | 0.10±0.04 |
| PT (sec) | | | 16.3±1.5 | 16.4±1.16 | 16.2±0.88 | 16.4±0.72 | 17.3±0.7 | 17.0±2.11 | 16.1±0.98 | 15.7±1.43 |
| APTT (sec) | | | 18.4±4.61 | 15.4±0.8 | 16.8±1.85 | 15.3±0.95 | 16.8±1.79 | 19.3±9.53 | 15.9±2.67 | 17.3±3.67 |

WBC: white blood cell count, RBC: red blood cell count, HGB: hemoglobin, HCT: hematocrit, MCV: mean corpuscular volume, MCH; mean corpuscular hemoglobin, MCHC; mean corpuscular hemoglobin concentration, PLT: Platelet, NEU; neutrophil, LYM; lymphocyte, MONO; monocyte, EOS; eosinophile, PT; prothrombin time, APTT; activated partial thromboplastin time
 Values are presented as mean±standard deviation (SD).
 Statistically significant from control (** $p < 0.01$)

Table III. Serum biochemical values of rats treated orally with BDR-29 for 13 weeks

| Item | sex | | Male | | | | Female | | | |
|---------------------|--------------|--|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|
| | Dose (mg/kg) | | 0 | 5 | 50 | 500 | 0 | 5 | 50 | 500 |
| T-protein (g/dL) | | | 6.6±1.1 | 7.0±0.8 | 6.7±0.7 | 6.0±1.0 | 6.9±0.8 | 7.1±0.9 | 7.8±0.6 | 6.9±2.8 |
| T-bilirubin (mg/dL) | | | 0.7±0.2 | 0.5±0.1 | 0.6±0.3 | 0.5±0.1 | 0.6±0.4 | 0.8±0.4 | 0.6±0.2 | 0.7±0.6 |
| Glucose (mg/dL) | | | 134.1±21.4 | 149.3±24.1 | 152.0±38.9 | 145.2±10.2 | 161.7±16.3 | 169.3±18.3 | 167.1±25.2 | 193.0±73.8 |
| GOT (IU/L) | | | 217.9±61.9 | 186.6±67.8 | 179.4±31.7 | 153.7±28.7 | 157.4±35.7 | 186.9±19.4 | 213.9±34.5 | 170.4±73.8 |
| GPT (IU/L) | | | 48.6±8.4 | 41.1±8.9 | 44.3±16.7 | 35.3±6.7 | 40.1±12.5 | 41.3±14.8 | 53.7±15.8 | 49.4±16.3 |
| ALP (IU/L) | | | 459.±130.6 | 429.7±105.9 | 434.3±125.1 | 522.8±105.9 | 502.9±181.4 | 258.1±35.1 | 383.6±100.5 | 429.1±196.7 |
| cholesterol (mg/dL) | | | 82.9±9.4 | 80.9±12.9 | 86.4±10.2 | 97.3±14.4 | 84.0±15.9 | 98.0±33.4 | 91.4±22.3 | 91.5±32.9 |
| BUN (mg/dL) | | | 19.4±3.3 | 17.3±2.4 | 18.4±1.8 | 19.3±4.5 | 17.4±2.6 | 14.0±2.8 | 17.4±3.3 | 15.5±5.8 |
| Creatinine (mg/dL) | | | 0.7±0.2 | 0.6±0.1 | 0.7±0.1 | 0.7±0.1 | 1.0±0.1 | 0.9±0.2 | 0.9±0.1 | 0.8±0.4 |
| Na (mEq/L) | | | 158.6±7.6 | 154.4±8.7 | 161.7±5.3 | 161.1±5.7 | 158.7±7.9 | 158.1±4.6 | 160.4±2.2 | 161.5±15.8 |
| K (mEq/L) | | | 5.0±2.4 | 5.0±1.7 | 3.3±0.2 | 3.4±0.4 | 3.2±0.4 | 3.2±0.5 | 3.0±0.3 | 3.8±1.2 |
| Cl (mEq/L) | | | 95.4±10.8 | 101.0±12.3 | 87.9±1.3 | 87.6±3.0 | 95.1±9.1 | 90.0±1.6 | 88.4±2.1 | 92.8±6.4 |

ALP: alkaline phosphatase, BUN: blood urea nitrogen, GOT: glutamic oxalic transaminase, GPT: glutamic/glutamate pyruvic transaminase, T-BIL: total bilirubin, T-protein: total protein
 Values are presented as mean±standard deviation (SD).

인하고자 하였다. BDR-29의 13주간 경구투여 시험결과, 모든 시험군에서 시험기간 시험물질로 인한 일반증상 및 사망동물은 관찰되지 않았다. 시험기간 동안 체중의 지속적인 증가가 관찰되었으며 통계학적으로 유의적인 차이는 나타나지 않았다. 안검사 및 뇨검사에서 모든 투여군에서 대조군과 비교하여 시험물질 투여에 기인한 유의성 있는 변화

는 관찰되지 않았다. BDR-29 투여는 혈액학적 검사에서 음성 중용량 투여군(50 mg/kg)에서 림프구의 증가가 관찰되었지만 이는 용량상관성이 결여되었고 자성 랫트에서 림프구의 증가가 관찰되지 않았으므로 본 시험물질에 의한 독성학적 변화로는 판단되지 않았다. 이상의 결과로 보아 본 시험 조건하에서 BDR-29의 랫트에 대한 13주 반복 경구투여

Table IV. Absolute organ weights (g) of male and female rats orally administered with BDR-29 for 13 weeks

| Organ (g) | sex | Male | | | | Female | | | |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | Dose (mg/kg) | 0 | 5 | 50 | 500 | 0 | 5 | 50 | 500 |
| Liver | | 14.1±0.9 | 14.3±1.2 | 13.6±1.2 | 14.4±1.4 | 8.5±1.1 | 8.5±1.1 | 7.7±0.7 | 8.6±0.9 |
| Spleen | | 1.6±0.2 | 1.6±1.3 | 1.4±0.1 | 1.4±0.1 | 0.99±0.13 | 0.97±0.09 | 0.98±0.06 | 1.01±0.10 |
| Heart | | 2.2±0.1 | 2.1±0.1 | 2.1±0.1 | 2.1±0.1 | 1.9±0.2 | 1.9±0.1 | 1.9±0.1 | 1.9±0.1 |
| Stomach | | 2.1±0.4 | 2.0±0.1 | 1.9±0.3 | 2.2±0.3 | 1.4±0.2 | 1.5±0.3 | 1.6±0.1 | 1.7±0.06 |
| Brain | | 1.7±0.2 | 1.9±0.1 | 1.7±0.1 | 1.9±0.1 | 0.09±0.02 | 0.08±0.03 | 0.08±0.03 | 0.09±0.05 |
| Thyroid gland | | 1.6±0.1 | 1.6±0.1 | 1.5±0.1 | 1.6±0.1 | 0.9±0.1 | 0.9±0.1 | 0.8±0.2 | 0.9±0.1 |
| Lung | | 2.1±0.4 | 2.1±0.4 | 2.1±0.2 | 1.9±0.2 | 1.4±0.2 | 1.5±0.3 | 1.4±0.2 | 1.6±0.2 |
| Testis | R | 1.8±0.2 | 1.9±0.2 | 1.9±0.2 | 1.8±0.2 | 0.07±0.01 | 0.07±0.02 | 0.07±0.02 | 0.07±0.02 |
| | L | 1.7±0.2 | 1.9±0.3 | 1.9±0.2 | 1.8±0.2 | 0.09±0.02 | 0.07±0.02 | 0.07±0.02 | 0.07±0.01 |
| Adrenal gland | R | 0.04±0.01 | 0.04±0.02 | 0.03±0.02 | 0.03±0.01 | 0.04±0.01 | 0.06±0.03 | 0.05±0.02 | 0.03±0.01 |
| | L | 0.03±0.01 | 0.03±0.01 | 0.04±0.01 | 0.03±0.02 | 0.05±0.01 | 0.06±0.02 | 0.05±0.03 | 0.04±0.01 |
| Kidney | R | 1.6±0.1 | 1.6±0.1 | 1.5±0.1 | 1.6±0.2 | 0.9±0.1 | 0.9±0.1 | 0.8±0.2 | 0.9±0.1 |
| | L | 1.6±0.2 | 1.6±0.1 | 1.5±0.1 | 1.6±0.1 | 1.1±0.3 | 0.8±0.2 | 0.9±0.1 | 0.9±0.1 |

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

Table V. Relative organ weights (%) of male and female rats orally administered with BDR-29 for 13 weeks

| Organ (%) | sex | Male | | | | Female | | | |
|---------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Dose (mg/kg) | 0 | 5 | 50 | 500 | 0 | 5 | 50 | 500 |
| Liver | | 2.83±0.23 | 2.92±0.37 | 2.94±0.18 | 2.48±1.03 | 2.82±0.36 | 2.81±0.45 | 2.65±0.39 | 2.89±0.40 |
| Spleen | | 0.32±0.05 | 0.32±0.06 | 0.30±0.01 | 0.25±0.11 | 0.33±0.03 | 0.32±0.02 | 0.34±0.04 | 0.33±0.04 |
| Heart | | 0.45±0.02 | 0.44±0.02 | 0.46±0.03 | 0.43±0.05 | 0.64±0.09 | 0.62±0.03 | 0.67±0.06 | 0.62±0.07 |
| Stomach | | 0.43±0.09 | 0.40±0.05 | 0.42±0.07 | 0.39±0.16 | 0.46±0.06 | 0.50±0.10 | 0.70±0.41 | 0.56±0.21 |
| Brain | | 0.35±0.05 | 0.33±0.15 | 0.38±0.02 | 0.32±0.14 | 0.029±0.009 | 0.026±0.009 | 0.026±0.008 | 0.026±0.015 |
| Thyroid gland | | 0.006±0.001 | 0.009±0.003 | 0.005±0.003 | 0.005±0.004 | 0.016±0.004 | 0.015±0.003 | 0.015±0.003 | 0.013±0.002 |
| Lung | | 0.32±0.05 | 0.33±0.03 | 0.33±0.02 | 0.27±0.11 | 0.36±0.12 | 0.31±0.03 | 0.32±0.02 | 0.31±0.01 |
| Testis | R | 0.36±0.04 | 0.34±0.15 | 0.40±0.02 | 0.33±0.14 | 0.023±0.004 | 0.032±0.007 | 0.029±0.018 | 0.025±0.005 |
| | L | 0.35±0.05 | 0.33±0.15 | 0.38±0.02 | 0.32±0.14 | 0.029±0.009 | 0.026±0.009 | 0.031±0.015 | 0.026±0.015 |
| Adrenal gland | R | 0.007±0.004 | 0.008±0.004 | 0.007±0.003 | 0.008±0.002 | 0.014±0.002 | 0.017±0.004 | 0.018±0.008 | 0.015±0.011 |
| | L | 0.006±0.001 | 0.009±0.003 | 0.005±0.003 | 0.005±0.004 | 0.016±0.004 | 0.015±0.003 | 0.019±0.010 | 0.013±0.002 |
| Kidney | R | 0.32±0.04 | 0.33±0.05 | 0.34±0.03 | 0.27±0.11 | 0.32±0.02 | 0.31±0.03 | 0.43±0.28 | 0.30±0.02 |
| | L | 0.32±0.05 | 0.33±0.03 | 0.33±0.02 | 0.27±0.11 | 0.36±0.12 | 0.31±0.03 | 0.42±0.28 | 0.31±0.01 |

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

시험에서 독성학적 이상변화는 관찰되지 않았다. 따라서 무독성량은 500 mg/kg을 상회하는 것으로 판단되었다.

사 사

이 연구는 보건복지부의 뇌질환환방연구센터의 연구비(03-PJ9-PG6-SO02-001)에 의하여 수행되었음.

인용문헌

1. 통계청 (2006) 2005년 사망원인 통계결과.
2. 약물학분과회 (2002) 약물학. 426-486. 신일상사, 서울.
3. Flood, M. T. and Kondo, M. (2004) Toxicity evaluation of a beta-galactosidase preparation produced by *Penicillium multicolor* Regul. Toxicol. Pharmacol. 40: 281-292.
4. Flood, M. T. and Kondo, M. (2003) Safety evaluation of

- lipase produced from *Rhizopus oryzae*: summary of toxicological data. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **37**: 293-304.
5. Wolf, B. W. and Weisbrode, S. E. (2003) Safety evaluation of an extract from *Salacia oblonga*. *Food Chem. Toxicol.* **41**: 867-874.
 6. Mei, N., Arlt, V. M., Phillips, D. H., Heflich, R. H., and Chen T. (2006) DNA adduct formation and mutation induction by aristolochic acid in rat kidney and liver. *Mutat. Res.* **602**: 83-91.
 7. 안병민, 이동수, 백종태, 장성희, 장이선 (2002) 식물제제에 의한 간손상 빈도, 식품의약품안전청연구보고서, **6**: 1045-1046.
 8. 김은순, 장보윤, 이안숙, 강대길, 이호섭, 김병두, 김성연 (2007) 랫트에서 한약재 복합물 BDR-29의 단회 경구투여 독성에 관한 연구, *생약학회지* **38**: 71-75.
 9. Organization for Economic Cooperation and Development (2001) OECD Guideline for the Testing of Chemicals revised draft guideline 420
 10. 식품의약품안전청 (1999) 의약품 등의 독성시험기준, 식품의약품안전청 고시 제 1999-61호.
 11. 하태열, 조일진, 성기승, 이상효 (2001) 결명자 에탄올 추출물이 고콜레스테롤 식이를 섭취한 흰쥐의 체내 지질함량에 미치는 영향. *한국식품영양학회지* **30**: 1171-1176.
 12. 유승조, 이은방, 고인자 (1986) 한국산 하교초류의 약물학적 연구 (I) 소염작용에 대하여. *생약학회지* **17**: 232-241.
 13. 강성용 (1998) 백질려가 血管, 血壓, 局所 腦血流量 및 腦軟膜動脈에 미치는 影響. 박사학위논문, 원광대학교.
 14. 강성용 (1998) 백질려가 局所 腦血流量 및 腦軟膜動脈에 미치는 影響. *한국전통의학지* **8**: 82-88.
 15. 육창수 외 8인 (1981) 한국본초학. 305. 계축문화사, 서울.

(2008년 2월 20일 접수)