

斑猫와 加工斑猫의 單回投與 독성에 대한 비교연구

노희목, 김승모*, 최홍식

대구한의대학교 한의과대학

A Comparative Toxicological Study of Dried *Mylabris phalerata* Extract and it's Modifier : Single Dose Toxicity on Male Mice

Heui Mok Roh, Seong Mo Kim*, Hong-Sik Choi

College of Oriental Medicine, Daegu Haany University

ABSTRACT

Objectives : The objective of this study was to compare, the potency of toxicity of Cantharidin containing dried *Mylabris phalerata* (MP) extract and it's modifier.

Methods : They were monitored at dosage level 2,000, 1,000, 500, 250 and 125 mg/kg, respectively. Changes of body weight, clinical signs, mortality, LD50, macroscopic changes of gastrointestinal tract and liver were observed after single oral dose of test articles with changes of serum Gastrin and Somatostatin levels.

Results : Dosage-dependent decrease of body weight and/or gains were demonstrated in dried MP extract-dosing groups, were also detected in modified and dried MP extract-dosing groups at 2,000 and 1,000 mg/kg-dosing group. However, below 500 mg/kg-dosing group, the body weights were significantly increased compared to that of equal dosage group of dried MP extract-dosing group. Dosage-dependently detected clinical signs in dried MP extract-dosing groups, were also detected in modified and dried MP extract-dosing groups at 2,000 and 1,000 mg/kg-dosing group. However, below 500 mg/kg-dosing group, these clinical signs dramatically were decreased compared to that of equal dosage group of dried MP extract-dosing group. Dosage-dependent increase of mortality rates were observed in dried MP extract-dosing groups, were also detected in modified and dried MP extract-dosing groups at 2,000 and 1,000 mg/kg-dosing group. However, below 500 mg/kg-dosing group, the mortalities were significantly decreased compared to that of equal dosage group of dried MP extract-dosing group. The LD50 of dried MP extract in male mice was dramatically increased in their modify, 265.86 vs 426.99 mg/kg. Dosage-dependently increase of number of hemorrhagic and/or erythematous spots detected in the gastrointestinal tracts of dried MP extract-dosing groups, were also detected in modified and dried MP extract-dosing groups at 2,000 and 1,000 mg/kg-dosing group. However, below 500 mg/kg-dosing group, these abnormal spots were dramatically decreased compared to that of equal dosage group of dried MP extract-dosing group. Dosage-dependently increase of degrees of enlargement and congestion detected in the liver of dried MP extract-dosing groups, were also detected in modified and dried MP extract-dosing groups at 2,000 and 1,000 mg/kg-dosing group. However, below 500 mg/kg-dosing group, these abnormal signs were dramatically decreased compared to that of equal dosage group of dried MP extract-dosing group. Dosage-dependently increase of serum gastrin levels of dried MP extract-dosing groups, were also detected in modified and dried MP extract-dosing groups at 2,000 and 1,000 mg/kg-dosing group.

* 교신저자 : 김승모, 대구시 수성구 상동 165번지 대구한의대학교 한의과대학 한의학과 내과학교실

· Tel : 053-651-2600 · E-mail : heuwon@hanmail.net

· 접수 : 2009년 7월 28일 · 수정 : 2009년 9월 10일 · 채택 : 2009년 9월 23일

However, below 500 mg/kg-dosing group, these abnormal increase were dramatically decreased compared to that of equal dosage group of dried MP extract-dosing group. Dosage-dependently increase of serum somatostatin levels of dried MP extract-dosing groups, were also detected in modified and dried MP extract-dosing groups at 2,000 and 1,000 mg/kg-dosing group. However, below 500 mg/kg-dosing group, these abnormal increase were dramatically decreased compared to that of equal dosage group of dried MP extract-dosing group.

Conclusions : The toxicity of dried MP extract was reduced by their modify.

Key words : *Mylabris phalerata*, toxicity, mice

서론

斑猫는 芫青科(가뢰과 ; Meloidae)에 속한 곤충인 南方大斑猫(*Mylabris phalerata* Pallas, 大斑猫) 또는 黃黑小斑猫(*Mylabris cichorii* Linnaeus, 黃黑芫青)를 여름이나 가을에 채취하여 白湯으로 데쳐 죽인 다음 꺼내어 말린 것으로, 性味는 辛寒有毒^{1,2)}하다.

斑猫의 효능에 대하여 《神農本草經》³⁾에서는 寒熱鬼疰, 蟲毒, 鼠瘻, 惡創疽를 치료하고 蝕邪肌, 破石癰한다고 하였으며, 《本草從新》⁴⁾, 《本草求真》⁵⁾, 《本草備要》⁶⁾에서는 外用하여 疥癬, 惡瘡에 붙이고, 內服하면 石淋을 破하고, 癰癤, 疔腫을 拔한다고 하였다.

斑猫의 주성분은 cantharidin 1~1.2%, fat 12%, 樹脂, formic acid 등인데, 가장 문제시되는 물질은 cantharidin 으로 알려져 있다. 이 cantharidin은 최근 항암제 및 진통제로 개발되고 있으나⁷⁾, 빈번히 독성 문제를 일으키고 있다^{8,9)}. Cantharidin에 의한 가장 흔한 임상증상은 식욕부진과 운동실조이고¹⁰⁾, 嚔下困難, 惡心, 血便, 소화관의 출혈, 紅斑과 潰瘍, 消化管 粘膜 脫落 등의 消化管 毒性^{8,11,12)}, 肝腫大와 充血 등의 肝毒性¹³⁻¹⁵⁾을 일으키고, 이 외에도 血尿 및 排尿障礙 등의 腎臟毒性⁸⁾도 일으키며, 드물게 流產¹⁶⁾, 神經疾患¹⁷⁾을 유발할 수도 있다.

한편 한의서에 따르면 斑猫는 생으로 쓰면 吐瀉^{4,18,19)}하는 등 독성이 매우 강하므로, 頭, 足, 翅를 제거하고 糯米와 炒하여 糯米가 微黃하게 될 때까지 炒한 후 糯米를

제거하고 研末하여 사용한다²⁾고 하였다.

이에 著者는 斑猫의 독성과 糯米炒한 加工斑猫의 독성을 비교 연구하기 위하여 2,000, 1,000, 500, 250 및 125 mg/kg의 斑猫와 加工斑猫를 單회투여한 후, 체중, 임상 증상, 사망률, 반수치사량, 간 및 소화관의 부검소견과 함께 혈중 gastrin 및 somatostatin의 변화를 관찰하여 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

실험

본 실험은 식품의약품안전청고시 제1999-61호(1999년 12월 22일) “의약품등의 독성시험기준”과 식품의약품안전청 고시 제1998-17호(KGLP, 1998년 4월 16일) “의약품안전성시험관리기준”에 준하여 실시하였다.

1. 실험동물

110마리의 성숙한 28-32 g의 수컷 ICR 마우스(Charles River, Japan)를 사료(삼양사, 서울)와 물을 충분히 공급하면서 실험실 환경에 1주일간 적응시킨 후, 총 11군으로 구분하여 각 군당 10마리씩 실험에 사용하였다. 실험동물은 5마리씩 플라스틱 상자에 수용하였으며, 온도 22-25°C, 습도 20-60%, 조명주기 12 hr으로 조절된 동물 사육실에서 사육하였으며, 실험전 기간 동안 고형사료(삼양

Table 1. Experimental Grouping Used in this Study

Group ID*	No. of animals	Dosage	Route	Herbal-Drug
G0	10	20 ml/kg	Oral/once	None
G1-A	10	2,000 mg/20ml/kg	Oral/once	Dried <i>Mylabris phalerata</i>
G2-A	10	1,000 mg/20ml/kg	Oral/once	Dried <i>Mylabris phalerata</i>
G3-A	10	500 mg/20ml/kg	Oral/once	Dried <i>Mylabris phalerata</i>
G4-A	10	250 mg/20ml/kg	Oral/once	Dried <i>Mylabris phalerata</i>
G5-A	10	125 mg/20ml/kg	Oral/once	Dried <i>Mylabris phalerata</i>
G1-B	10	2,000 mg/20ml/kg	Oral/once	Modified and Dried <i>Mylabris phalerata</i>
G2-B	10	1,000 mg/20ml/kg	Oral/once	Modified and Dried <i>Mylabris phalerata</i>
G3-B	10	500 mg/20ml/kg	Oral/once	Modified and Dried <i>Mylabris phalerata</i>
G4-B	10	250 mg/20ml/kg	Oral/once	Modified and Dried <i>Mylabris phalerata</i>
G5-B	10	125 mg/20ml/kg	Oral/once	Modified and Dried <i>Mylabris phalerata</i>

* Group ID : G0, non-treated control group; G1-A~G5-A, Dried *Mylabris phalerata* extracts 2,000, 1,000, 500, 250 and 125 mg/kg/20ml, respectively dosing groups ; G1-B~G5-B, Modified and dried *Mylabris phalerata* extracts 2,000, 1,000, 500, 250 and 125 mg/kg/20 ml, respectively dosing groups.

사, 서울) 및 수도수를 자유롭게 공급하였다. 실험동물의 개체 식별은 picric acid를 이용하여 실시하였다.

2. 실험군의 구분

실험동물은 무처치 정상군(G0군), 斑猫 2,000(G1-A) 1,000(G2-A), 500(G3-A), 250(G4-A) 및 125(G5-A) mg/kg 투여군, 加工斑猫 추출물 2,000(G1-B), 1,000(G2-B), 500(G3-B), 250(G4-B) 및 125(G5-B) mg/kg 투여군 등의 11군으로 구분하였으며, Table 1에 기록하였다. G0군에서는 斑猫 또는 加工斑猫 추출물 투여 시 saline을 동일한 방법으로 투여하였다.

3. 斑猫 및 加工斑猫의 투여

斑猫(南方大斑猫 ; *Mylabris phalerata* Pallas)는 약사 발을 이용하여 곱게 grind한 후에 각각 2,000, 1,000, 500, 250 및 125 mg/kg의 농도로 20 ml의 생리식염수에 현탁하여 당일의 체중을 기준으로 하여 18시간 이상 절식시킨 후 단회투여하였으며, 加工斑猫 추출물 역시 동일한 방법으로 투여하였다.

4. 斑猫의 가공처리

加工斑猫 추출물은 반묘의 머리(頭部), 다리(足), 날개(翅)를 제거하고 찹쌀(糯米)과 炒하여 찹쌀이 微黃하게 될 때까지 炒한 후 찹쌀을 제거하고 研末하여 본 실험에 사용하였으며, 研末한 분말은 적정 용량으로 20 ml의 생리식염수에 현탁하여 사용하였다.

5. 체중 및 임상증상의 관찰

모든 실험동물은 斑猫 또는 加工斑猫 추출물을 투여한 날을 Day 0로 하였으며, 부검일을 Day 14로 하여 Day 1에서부터 Day 14까지 매일의 임상증상 및 체중의 변화를 관찰 기록하여 각 군간의 유의성을 검사하였다. 또한 체중의 변화는 Day 0~Day 7, Day 7~Day 13 및 Day 0~Day 13까지의 증체량(body weight gains)을 계산하여 斑猫 또는 加工斑猫 추출물이 체중에 미치는 영향을 평가하였다. 임상증상의 변화는 매일 2회 이상 관찰하여 기록하였다.

6. 사망 예 및 반수치사량(LD₅₀)의 계산

모든 실험군(총 11개군)에서의 사망 예를 매일 기록 관찰하였으며, 반수치사량은 Probit 방법으로 계산하였다. 반수치사량은 SPSS for Windows (Release 6.1.2, SPSS Inc, USA)를 이용하여 계산하였다.

7. 간과 소화관의 부검조건

임상증상 및 사망 예의 관찰이 끝난 후(Day 14), 모든 실험동물을 Rompun[®] (Xylazine hydrochloride, 유한양행) 0.2 mg/kg을 근육주사하여 진정시키고, Ketalar[®] (Ketamine hydrochloride, 유한양행) 1 mg/kg을 근육주사하여 마취시킨 후, 복강을 절개한 다음 복대정맥을 노출시켜 방혈한 후, cantharidin의 독성이 가장 의심되는 소화관과 간의 부검조건을 관찰하였으며, 소화관의 경우, 소화관에 형성된 궤양 병소와 출혈 또는 홍반의 수적 변화를 기록하였으며, 간의 경우에는 간 腫大와 출혈 정도를 기록하였다. 관찰기간 중에 사망한 동물은 사망 직후의 剖檢所 見에서 동일한 방법의 간과 소화관의 이상조건을 기록하였다.

8. 혈중 gastrin 및 somatostatin 함량의 변화

1) 채혈 및 혈청분리

모든 실험동물을 투여 14일 후(Day 14), 하루 동안 절식시킨 다음 Rompun[®] (Xylazine hydrochloride, 유한양행) 0.2 mg/kg을 근육주사하여 진정시키고, Ketalar[®] (Ketamine hydrochloride, 유한양행) 1 mg/kg을 근육주사하여 마취시킨 후, 복강을 절개한 후 복대정맥을 노출시켜 2 ml의 혈액을 채취하였다. 채혈한 혈액은 실온에서 24시간 이상 방치시킨 후 3,000 rpm에서 15분간 원심분리하여 혈청(serum)을 분리하였다. 사망한 동물은 사망 당일의 혈액에서 동일한 방법으로 혈청을 분리하였다.

2) 혈청 중 gastrin 함량 측정

혈청 중 gastrin의 함량은 Gastrin ¹²⁵I RIA Kit (ICN Biomedical Corp., Costa Mesa, USA)를 사용하여 automated gamma counter (ICN Pharmaceutical Inc, Costa Mesa, USA, HE model)로 측정하였다.

3) 혈청 중 somatostatin 함량 측정

혈청 중 somatostatin의 함량은 Som ¹²⁵I RIA Kit (ICN Biomedical Corp., Costa Mesa, USA)를 사용하여 automated gamma counter (ICN Pharmaceutical Inc., Costa Mesa, USA, HE model)로 측정하였다.

9. 통계처리

모든 수치는 10마리에 대한 평균±표준편차(mean±S.D.)로 산출하였으며, 임상증상 및 각 장기의 부검조건 정도의 ++++ (매우 심함, Marked), +++ (심함, Severe), ++ (중등도, Moderated), + (경도, A few), ± (경미함, Rare) 및 - (관찰 안됨, Not detected)의 6가지 등급으로 구분하였다. 통계처리는 Student's t-test로, p<0.05 이하일 경우 유의성을 인정하였으며, Microsoft[®] Excel 2000 (Microsoft Inc, USA)를 사용하였다.

실험 성적

1. 체중의 변화

무처치 정상군인 G0군에서는 실험시작 후 7일 동안 즉, Day 0~Day 7 동안의 증체량이 5.12 ± 0.60 g으로 관찰되었으며, Day 7~Day 13 동안에는 0.92 ± 0.34 g으로 관찰되어 Day 0~Day 13간의 총 실험기간 동안 6.04 ± 0.56 g의 체중증가가 관찰되었다. 그러나 斑猫를 투여한 그룹 중 최고용량 투여군인 G1-A는 모든 실험동물이 사망하여 증체량을 기록할 수 없었고, G2-A군에서도 Day 0~Day 7 동안에는 -7.24 ± 3.53 g의 정상군에 비해 유의성 있는($p < 0.01$) 체중감소가 인정되었으나, 이후 사망 예가 많아 Day 7 이후의 체중변화는 관찰할 수 없었다. G3-A군에서는 Day 0~Day 7, Day 7~Day 13 및 Day 0~Day 13 동안 각각 -3.31 ± 1.52 , -0.12 ± 0.11 및 -3.43 ± 1.53 g으로 관찰되어 정상군에 비해 실험 전 기간 동안 현저한 體重의 減少가 유의성 있게($p < 0.01$) 관찰되었다. 또한 G4-A군에서도 유사하게 실험 전 기간 동안 정상군에 비해 유의성 있는($p < 0.01$) 증체량의 감소가 인정되었고, G5-A군에서도 Day 7~Day 13 동안 0.88 ± 0.45 g으로 관찰되어 증체량이 G0군과 유사하게 관찰된 이외에 나머지 기간에서는 정상군에 비해 유의성 있는($p < 0.01$) 증체량의 감소가 인정되었다(Table 2).

한편 加工斑猫 추출물을 투여한 G-B군의 경우에도 최고용량을 투여한 G1-B군에서는 사망 예가 많아 증체량을 관찰할 수 없었으며, G2-B군에서도 Day 0~Day 7 동안 -6.31 ± 1.19 g의 증체량을 보여 동일한 양의 斑猫를 투여한 G2-A군과 유사하게 관찰되었으며, 역시 정상군에 비해 현저한 증체량의 감소가 유의성 있게($p < 0.01$) 나타났고, Day 7 이후의 증체량은 모든 실험동물이 사망하여 관찰이 불가능하였다. 그러나 G3-B군에서는 Day 0~

Day 7, Day 7~Day 13 및 Day 0~Day 13 동안 증체량이 각각 -1.27 ± 0.71 , 0.17 ± 0.41 및 -1.10 ± 0.44 g으로 관찰되어 각각 동일한 양의 斑猫를 투여한 G3-A군에 비해 유의성 있는($p < 0.01$ 또는 < 0.05) 증체량의 증가를 보였으나, G0군에 비해서는 여전히 유의성 있는($p < 0.01$) 증체량의 감소를 나타내었다. G4-B군에서도 G3-B군과 유사하게 실험 전 기간 동안 증체량이 동일한 양의 斑猫를 투여한 G4-A군보다 유의성 있는($p < 0.01$) 증가를 나타내었으나, 여전히 G0군에 비해서는 유의성 있는($p < 0.01$) 감소를 나타내었다. 가장 저용량의 加工斑猫 추출물을 투여한 G5-B군에서는 Day 0~Day 7, Day 7~Day 13 및 Day 0~Day 13 동안 증체량이 각각 4.08 ± 2.23 , 0.95 ± 0.21 및 5.03 ± 2.20 g으로 관찰되어 Day 7~Day 13을 제외한 전 실험군에서 동일한 양의 斑猫를 투여한 G5-A군에 비해 유의성 있는($p < 0.01$) 증체량의 증가를 나타내었으며, G0군과 유사한 수치를 나타내었다(Table 2).

2. 임상증상

정상군인 G0에서는 실험 전 기간에 걸쳐 별 다른 임상증상을 나타내지 않았으나, 斑猫 및 加工斑猫 추출물을 투여한 G-A 및 G-B군에서는 용량 의존성으로 식욕부진(anorexia)과 운동실조(ataxia) 같은 전형적인 억압(depress) 증상이 인정되었다. 실험 기간에 따른 이들 식욕부진 및 운동실조의 정도(dgree)는 Table 3, 4에 기록하였다.

1) 식욕부진

G0군에서는 투여 당일인 Day 0에 경미한 소견(±)을 나타낸 이후 별 다른 증상을 나타내지 않았으나, G1-A군의 경우 Day 0에서부터 중등도(++)의 식욕부진을 나타낸 이후 점차 증상이 악화되어 모든 실험동물이 사망한 Day

Table 2. Body Weight Gains in All Experimental Groups Used in this Study

Group ID	Day 0~Day 7	Day 7~Day 13	Day 0~Day 13
G0	5.12 ± 0.60	0.92 ± 0.34	6.04 ± 0.56
G1-A	ND	ND	ND
G2-A	$-7.24 \pm 3.53^*$	ND	ND
G3-A	$-3.31 \pm 1.52^*$	$-0.12 \pm 0.11^*$	$-3.43 \pm 1.53^*$
G4-A	$-1.58 \pm 1.69^*$	$0.15 \pm 0.56^*$	$-1.43 \pm 1.88^*$
G5-A	$0.98 \pm 1.10^*$	0.88 ± 0.45	$1.86 \pm 0.78^*$
G1-B	ND	ND	ND
G2-B	$-6.31 \pm 1.19^*$	ND	ND
G3-B	$-1.27 \pm 0.71^{* \#}$	$0.17 \pm 0.41^{* \# \#}$	$-1.10 \pm 0.44^{* \# \#}$
G4-B	$2.69 \pm 0.80^{* \#}$	$0.45 \pm 0.21^{* \#}$	$3.14 \pm 0.82^{* \#}$
G5-B	$4.08 \pm 2.2^{\# \#}$	0.95 ± 0.21	$5.03 \pm 2.20^{\# \#}$

Group ID was listed in Table 1; ND, not detected because of mortality of animals in this group which were see Table 7~8.

* $p < 0.01$ compared to that of G0.

** $p < 0.05$ compared to that of G0.

$p < 0.01$ compared to that of equal dosage group in G-A.

$p < 0.05$ compared to that of equal dosage group in G-A.

Table 3. The Degrees of Anorexia Recorded in Dried *Mylabris phalerata* Extract-dosing Groups

Group ID	G0	G1-A	G2-A	G3-A	G4-A	G5-A
Days after Dosing	0 ¹⁾	±	++	+	+	±
	1	—	++	+	+	±
	2	—	+++	++	+	±
	3	—	++++	+++	+	+
	4	—	++++	+++	+	+
	5	—	++++	+++	++	+
	6	—	ND	++++	++	+
	7	—	ND	++++	+++	++
	8	—	ND	++++	++	±
	9	—	ND	ND	+	±
	10	—	ND	ND	+	±
	11	—	ND	ND	±	±
	12	—	ND	ND	±	±
13	—	ND	ND	±	±	

1) Days of dosing of Dried *Mylabris phalerata* extract after overnight fasted; Group ID was listed in Table 1; Degrees: +++ (Marked), +++ (Severe), ++ (Moderated), + (A few), ± (Rare) and - (Not detect); ND, not detected because of animal mortalities.

Table 4. The Degrees of Anorexia Recorded in Modified and Dried *Mylabris phalerata* Extract-dosing Groups

Group ID	G0	G1-B	G2-B	G3-B	G4-B	G5-B
0 ¹⁾	±	++	±	±	±	±
1	—	++	±	±	±	±
2	—	+++	±	±	±	±
3	—	++++	++	+	±	±
4	—	++++	+++	+	±	—
5	—	++++	+++	+	±	—
6	—	ND	+++	+	±	—
7	—	ND	+++	+	±	—
8	—	ND	++++	++	—	—
9	—	ND	ND	+	—	—
10	—	ND	ND	±	—	—
11	—	ND	ND	±	—	—
12	—	ND	ND	—	—	—
13	—	ND	ND	—	—	—

1) Days of dosing of Modified and Dried *Mylabris phalerata* extract after overnight fasted; Group ID was listed in Table 1; Degrees: ++++ (Marked), +++ (Severe), ++ (Moderated), + (A few), ± (Rare) and - (Not detect); ND, not detected because of animal mortalities.

5까지 매우 심한 소견(++++)을 나타내었다. G2-A군 역시 Day 0에서부터 경도(+)의 식욕부진을 나타낸 이후 점차 악화되었고, 모든 실험동물이 사망한 Day 8까지 매우 심한 소견(++++)을 보였다. G3-A군에서는 Day 0에 경도(+)의 소견을 보인 이후 점차 심해져 Day 7에 가장 심한(+++) 소견을 보였으나, 점차 회복되어 Day 13에는 경미(±)한 식욕부진만 나타내었고, G4-A군에서는 그 정도는 약했으나, G3-A군과 유사하게 Day 7에 중등도(++)로 가장 심한 식욕부진을 보인 후 점차 회복되는 경향을 보였다. 한편 G5-A군에서는 Day 0에 경도(±)의 소견을 보인 후 점차 악화되어 Day 3~Day 5에 경도(+)의 소견으로 진행되었으나 이후 점차 회복되어, Day 10부터는 정상으로 회복되었다(Table 3). 加工斑猫 추출물 2,000 mg/kg을 투여한 G1-B군에는 동량의 斑猫 추출물을 투여한 G1-A군과 동일한 증상이 나타났으며, G2-B군 역시 G2-A군과 유사한 식욕부진이 나타났다. 그러나 G3-B군의 경우에는 Day 0에 경미(±)한 소견을 보인 후 점차 악화되어 Day 8에 중등도(++)의 소견으로 관찰되었으나, 이후 점차 회복되어 Day 12부터 완전히 회복되어 G3-A군보다 비교적 식욕부진이 미약하였으며, 회복도 빨리 진행되는 것으로 관찰되었다. 이와 유사하게 G4-B군에서도 Day 0~Day 7에 걸쳐 경미(±)한 소견만 보인 이후 정상으로 회복되었으며, G5-B군에서도 Day 0~Day 3에서만 경미(±)한 식욕부진 증상이 관찰되었다(Table 4).

2) 운동실조

G0군에서는 전 실험 기간에 걸쳐 운동실조가 관찰되지 않은 반면, G1-A군의 경우 Day 0에서부터 심한(+++)의 운동실조를 나타낸 이후 점차 증상이 악화되어 모든 실험동물이 사망한 Day 5까지 매우 심한 소견(++++)이 관찰되었고, G2-A군 역시 Day 0에서부터 중등도(++)의

Table 5. The Degrees of Ataxia Recorded in Dried *Mylabris phalerata* Extract-dosing Groups

Group ID	G0	G1-A	G2-A	G3-A	G4-A	G5-A
0 ¹⁾	—	+++	++	+	+	+
1	—	+++	++	+	+	+
2	—	+++	++	++	++	+
3	—	++++	++	++	++	++
4	—	++++	+++	++	++	++
5	—	++++	+++	+++	++	++
6	—	ND	+++	+++	++	+
7	—	ND	++++	+++	+++	+
8	—	ND	++++	+++	++	±
9	—	ND	ND	++	+	±
10	—	ND	ND	+	±	±
11	—	ND	ND	+	±	—
12	—	ND	ND	+	±	—
13	—	ND	ND	+	±	—

1) Days of dosing of Dried *Mylabris phalerata* extract after overnight fasted; Group ID was listed in Table 1; Degrees: ++++ (Marked), +++ (Severe), ++ (Moderated), + (A few), ± (Rare) and - (Not detect); ND, not detected because of animal mortalities.

Table 6. The Degrees of Ataxia Recorded in Modified and Dried *Mylabris phalerata* Extract-dosing Groups

Group ID	G0	G1-B	G2-B	G3-B	G4-B	G5-B
0 ¹⁾	—	++	+	+	±	±
1	—	++	+	+	±	±
2	—	+++	+	+	±	±
3	—	+++	++	++	±	±
4	—	++++	++	++	±	—
5	—	++++	++	++	±	—
6	—	ND	++	++	±	—
7	—	ND	+++	++	±	—
8	—	ND	++++	+	—	—
9	—	ND	ND	+	—	—
10	—	ND	ND	±	—	—
11	—	ND	ND	—	—	—
12	—	ND	ND	—	—	—
13	—	ND	ND	—	—	—

1) Days of dosing of Modified and Dried *Mylabris phalerata* extract after overnight fasted; Group ID was listed in Table 1; Degrees: ++++ (Marked), +++ (Severe), ++ (Moderated), + (A few), ± (Rare) and - (Not detect); ND, not detected because of animal mortalities.

운동실조를 나타낸 이후 점차 악화되었고, 모든 실험동물이 사망한 Day 8까지 매우 심한 소견(++++)을 보였다. G3-A군에서는 Day 0에 경도(+)의 소견을 보인 이후 점차 심해져 Day 7에 가장심한(+++) 소견을 보였으나, 점차 회복되어 Day 13에는 경도(+)의 운동실조만 나타내었고, G4-A군에서 그 정도는 약했으나, G3-A군과 유사하게 Day 7에 가장 심한(+++) 운동실조를 보인 후 점차 회복되는 경향을 보였다. G5-A군에서는 Day 0에 경도(±)한 정도의 소견을 보인 후 점차 악화되어 Day 5까지 중등도(++)의 소견으로 진행되었으나 이후 점차 회복되어, Day 11부터 정상으로 회복되었다(Table 5). 한편 G1-B 및 G2-B군에서는 동량의 斑猫 추출물을 투여한 G1-A

및 G2-A군과 유사한 정도의 운동실조를 나타내었으나, G3-B군의 경우에는 Day 0에 경도(+)의 소견을 보인 후 점차 악화되어 Day 7까지 중등도(++)의 소견으로 가장 심한 증상을 나타내었으나, 이후 점차 회복되어 Day 11부터 완전히 회복되어 G3-A군보다 비교적 운동실조가 미약하였으며, 회복도 빨리 진행되는 것으로 관찰되었다. 이와 유사하게 G4-B군에서도 Day 0~Day 7에 걸쳐 경미(±)한 소견만 보인 이후 정상으로 회복되었으며, G5-B군에서도 Day 0~Day 3에서만 경미(±)한 운동실조 증상이 관찰되었다(Table 6).

3. 사망률

무처치 정상군인 G0에서는 실험 전 기간 동안 사망 예는 관찰되지 않았으나, 斑猫 투여군인 G-A군에서는 용량 의존성의 사망 예가 관찰되었다(Table 7). 즉 2,000 mg/kg의 斑猫를 투여한 G1-A군의 경우, 투여 당일인 Day 0에 10마리 중 2마리가 사망하였고, Day 5에 모든 실험동물이 사망하였다. G2-A군에서는 Day 1에 2마리가 사망하였으며, Day 8에 모든 실험동물이 사망하였다. 또한 G3-A군에서는 Day 0에 1마리가 사망하였으며, 실험 전 기간에 걸쳐 10마리 중 6마리가 사망하였고, G4-A군에서는 Day 0에 1마리가 사망하였으며, 실험 전 기간에 걸쳐 총 10마리 중 4마리가 사망하였다. 한편 G5-A군에서는 Day 0에 1마리가 사망한 후 실험 전 기간에 걸쳐 10마리 중 3마리의 사망 예가 관찰되었다(Table 7).

加工斑猫 추출물 투여군인 G-B군에서도 용량 의존성의 사망 예가 관찰되었다(Table 8). 즉 G1-B군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 G1-A군과 유사하게 Day 0에 2마리가 사망하였으며, Day 5에 걸쳐 모든 실험동물이

Table 7. Mortalities Recorded in Dried *Mylabris phalerata* Extract-dosing Groups

Group ID	G0	G1-A	G2-A	G3-A	G4-A	G5-A
0 ¹⁾	0/10	2/10	0/10	1/10	1/10	1/10
1	0/10	0/8	2/10	0/9	0/9	1/9
2	0/10	1/8	3/8	2/9	1/9	1/8
3	0/10	1/7	0/5	0/7	1/8	0/7
4	0/10	5/6	2/5	0/7	0/7	0/7
5	0/10	1/1	0/3	1/7	0/7	0/7
6	0/10	0/0	1/3	1/6	1/7	0/7
7	0/10	0/0	1/2	1/5	0/6	0/7
8	0/10	0/0	1/1	0/4	0/6	0/7
9	0/10	0/0	0/0	0/4	0/6	0/7
10	0/10	0/0	0/0	0/4	0/6	0/7
11	0/10	0/0	0/0	0/4	0/6	0/7
12	0/10	0/0	0/0	0/4	0/6	0/7
13	0/10	0/0	0/0	0/4	0/6	0/7
Total %	0%	100%	100%	60%	40%	30%
LD ₅₀ (limits)	268.86 (154.71~405.77) mg/kg					

1) Days of dosing of Dried *Mylabris phalerata* extract after overnight fasted; N/N, died animal No./total animal No.; Group ID was listed in Table 1.

Table 8. Mortalities Recorded in Modified and Dried *Mylabris phalerata* Extract-dosing Groups

Group ID	G0	G1-B	G2-B	G3-B	G4-B	G5-B
0 ¹⁾	0/10	2/10	0/10	1/10	2/10	0/10
1	0/10	1/8	1/10	2/9	1/8	0/10
2	0/10	0/7	2/9	1/7	0/7	0/10
3	0/10	0/7	1/7	0/6	0/7	0/10
4	0/10	4/7	1/6	0/6	0/7	0/10
5	0/10	3/3	0/5	0/6	0/7	0/10
6	0/10	0/0	0/5	0/6	0/7	0/10
7	0/10	0/0	4/5	0/6	0/7	0/10
8	0/10	0/0	1/1	0/6	0/7	0/10
9	0/10	0/0	0/0	0/6	0/7	0/10
10	0/10	0/0	0/0	0/6	0/7	0/10
11	0/10	0/0	0/0	0/6	0/7	0/10
12	0/10	0/0	0/0	0/6	0/7	0/10
13	0/10	0/0	0/0	0/6	0/7	0/10
Total %	0%	100%	100%	40%	30%	0%
LD ₅₀ (limits)	426.99 (310.00~598.54) mg/kg					

1) Days of dosing of Modified and Dried *Mylabris phalerata* extract after overnight fasted; N/N, died animal No./total animal No.; Group ID was listed in Table 1.

사망하였다. G2-B군의 경우에도 G2-A군과 유사하게 Day 1에 1마리가 사망한 이후 Day 8에 걸쳐 모든 실험동물이 사망하였으나, G3-B군의 경우에는 사망 예가 Day 0, 1 및 2에 국한되어 각각 1, 2 및 2마리가 사망하여 실험 전 기간에 걸쳐 10마리 중 4마리가 사망하여 G3-A군에 비해 사망 예가 적은 것으로 관찰되었다. G4-B군에서도 Day 0와 1에 국한하여 각각 2와 1마리의 사망 예가 관찰되어 동일한 양의 斑猫를 투여한 G4-A군에 비해 낮은 사망률을 나타내었다. 또한 G5-B군에서는 실험 전 기간 동안 사망 예가 관찰되지 않아 실험 전 기간에 걸쳐 3마리의 사망 예가 관찰된 G5-A군에 비해 현저히 낮은 사망률이 인정되었다(Table 8).

4. 반수치사량(LD₅₀)

50%의 실험동물이 사망에 이르는 수치인 반수치사량은 斑猫의 경우 268.86 mg/kg으로 관찰되었으며, 그 신뢰 한계는 154.71~405.77 mg/kg으로 관찰되었다(Table 7). 한편 加工斑猫 추출물의 경우 반수치사량은 426.99 mg/kg으로 斑猫에 비해 현저히 상승되는 것으로 관찰되었고, 신뢰 한계는 310.00~598.54 mg/kg으로 관찰되었다(Table 8).

5. 소화관의 부검소견

소화관에 형성된 출혈반점 또는 홍반을 위, 소장 및 대장의 세 부분으로 구분하고 수적 변화를 관찰하였다(Table 9). 출혈반점의 수는 거의 모든 실험군에서 소장, 위 및 대장의 순으로 관찰되었다.

1) 위 출혈반점의 수적 변화

정상군인 G0군에서는 0.2±0.42개로 관찰되어 거의 관찰되지 않은 반면, 斑猫 투여군인 G1-A, G2-A, G3-A, G4-A 및 G5-A군에서는 각각 10.3±1.89, 8.4±1.17, 7.3±1.42, 5.3±1.49 및 4.1±1.29개로 관찰되어 G0군에 비해 유의성 있는(p<0.01) 증가를 나타내었고 용량 의존성으로 출혈반점의 수적 증가가 관찰되었다.

한편 2,000 및 1,000 mg/kg의 加工斑猫 추출물을 투여한 G1-B과 G2-B군에서는 각각 9.7±2.11 및 7.7±1.89개가 관찰되어 동일한 양의 斑猫를 투여한 G1-A 및 G2-A군과 유사하게 정상군에 비해 유의성 있는(p<0.01) 증가를 나타내었으나, 500, 250 및 125 mg/kg의 加工斑猫 추출물을 투여한 G3-B, G4-B 및 G5-B군에서는 각각 4.6±1.26, 2.3±1.16 및 1.6±0.84개로 관찰되어 동일한 양의 斑猫를 투여한 군에 비해 유의성 있는(p<0.01) 출혈반점의 감소가 인정되었다. 그러나 정상군인 G0군에 비해서는 여전히 유의성 있는(p<0.01) 용량 의존성 증가가 인정되었다(Table 4).

2) 소장 출혈반점의 수적 변화

정상군인 G0군에서는 0.5±0.53개로 관찰되어 거의 관찰되지 않은 반면, 斑猫 투여군인 G1-A, G2-A, G3-A, G4-A 및 G5-A군에서는 각각 28.3±6.02, 19.4±2.55, 16.3±2.83, 15.4±4.84 및 13.3±2.63개로 관찰되어 G0군에 비해 유의성 있는(p<0.01) 증가를 나타내었고 용량 의존성으로 출혈반점의 수적 증가가 관찰되었다.

한편 2,000 및 1,000 mg/kg의 加工斑猫 추출물을 투여한 G1-B과 G2-B군에서는 각각 26.5±2.76 및 18.4±3.50개가 관찰되어 동일한 양의 斑猫를 투여한 G1-A 및 G2-A군과 유사하게 정상군에 비해 유의성 있는(p<0.01) 증가를 나타내었으나, 500, 250 및 125 mg/kg의 加工斑猫 추출물을 투여한 G3-B, G4-B 및 G5-B군에서는 각각 10.1±4.18, 9.2±1.62 및 4.3±1.83개로 관찰되어 동일한 양의 斑猫를 투여한 군에 비해 유의성 있는(p<0.01) 출혈반점의 감소가 인정되었다. 그러나 G5-B군을 제외한 실험군에서는 여전히 정상군인 G0군에 비해서는 여전히 유의성 있는(p<0.01) 용량 의존성 증가가 인정되었다(Table 9).

Table 9. Number of Hemorrhagic And/or Erythematous Spots Observed in Gastrointestinal Tracts of All Experimental Groups Used in this Study

Group ID	Stomach	Small intestine	Large intestine
G0	0.2±0.42	0.5±0.53	0.2±0.42
G1-A	10.3±1.89*	28.3±6.02*	5.3±1.95*
G2-A	8.4±1.17*	19.4±2.55*	5.2±0.92*
G3-A	7.3±1.42*	16.3±2.83*	4.3±1.16*
G4-A	5.3±1.49*	15.4±4.84*	3.6±1.35*
G5-A	4.1±1.29*	13.3±2.63*	2.9±1.85*
G1-B	9.7±2.11*	26.5±2.76*	6.2±1.62*
G2-B	7.7±1.89*	18.4±3.50*	5.4±1.43*
G3-B	4.6±1.26*#	10.1±4.18*#	2.3±0.95*#
G4-B	2.3±1.16*#	9.2±1.62*#	1.6±0.84*#
G5-B	1.6±0.84*#	4.3±1.83*#	0.3±0.48*#

Group ID was listed in Table 1; * p<0.01 compared to that of G0, ** p<0.05 compared to that of G0, # p<0.01 compared to that of equal dosage group in G-A, ## p<0.05 compared to that of equal dosage group in G-A.

斑猫를 투여한 군에 비해 유의성 있는(p<0.01) 출혈반점의 감소가 인정되었다. 그러나 정상군인 G0군에 비해서는 여전히 유의성 있는(p<0.01) 용량 의존성 증가가 인정되었다(Table 9).

3) 대장 출혈반점의 수적 변화

정상군인 G0군에서는 0.2±0.42개로 관찰되어 거의 관찰되지 않은 반면, 斑猫 투여군인 G1-A, G2-A, G3-A, G4-A 및 G5-A군에서는 각각 5.3±1.95, 5.2±0.92, 4.3±1.16, 3.6±1.35 및 2.9±1.85개로 관찰되어 G0군에 비해 유의성 있는(p<0.01) 증가를 나타내었고 용량 의존성으로 출혈반점의 수적 증가가 관찰되었다.

한편 2,000 및 1,000 mg/kg의 加工斑猫 추출물을 투여한 G1-B과 G2-B군에서는 각각 6.2±1.62 및 5.4±1.43개가 관찰되어 동일한 양의 斑猫를 투여한 G1-A 및 G2-A군과 유사하게 정상군에 비해 유의성 있는(p<0.01) 증가를 나타내었으나, 500, 250 및 125 mg/kg의 加工斑猫 추출물을 투여한 G3-B, G4-B 및 G5-B군에서는 각각 2.3±0.95, 1.6±0.84 및 0.3±0.48개로 관찰되어 동일한 양의 斑猫를 투여한 군에 비해 유의성 있는(p<0.01) 출혈반점의 감소가 인정되었다. 그러나 G5-B군을 제외한 실험군에서는 여전히 정상군인 G0군에 비해서는 여전히 유의성 있는(p<0.01) 용량 의존성 증가가 인정되었다(Table 9).

6. 간의 부검소견에 미치는 영향

1) 간 종대

정상군인 G0군에서는 간의 종대 소견이 전혀 관찰되지 않은 반면, 모든 斑猫 투여군에서는 중등도(++) 이상의 간 종대 소견을 나타내었고, 加工斑猫 추출물 투여군에서는 2,000 및 1,000 mg/kg 투여군인 G1-B와 G2-B군에서만 동일한 양의 斑猫를 투여한 군과 유사하게 관찰되었을 뿐, 투여용량이 500 mg/kg 이하인 군들에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 군보다 비교적 경미한 간 종대 소견이 인정되었다(Table 10).

Table 10. The Degrees of Liver Enlargement and Congestion Observed in the All Experimental Groups Used in this Study

Group ID	Enlargement of liver	Congestion of liver
G0	—	—
G1-A	++++	++++
G2-A	+++	+++
G3-A	+++	+++
G4-A	+++	+++
G5-A	++	++
G1-B	++++	++++
G2-B	+++	+++
G3-B	++	+
G4-B	+	+
G5-B	±	±

Group ID was listed in Table 1; Degrees: ++++ (Marked), +++ (Severe), ++ (Moderated), + (A few), ± (Rare) and - (not detect).

2) 간 총혈

정상군인 G0군에서는 간의 총혈 소견이 전혀 관찰되지 않은 반면, 모든 斑猫 투여군에서는 중등도(++) 이상의 간 총혈 소견을 나타내었고, 加工斑猫 추출물 투여군에서는 2,000 및 1,000 mg/kg 투여군인 G1-B와 G2-B군에서만 동일한 양의 斑猫를 투여한 군과 유사하게 관찰되었을 뿐, 투여용량이 500 mg/kg 이하인군들에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 군보다 비교적 경미한 간 총혈 소견이 인정되었다(Table 10).

7. 혈중 gastrin 함량에 미치는 영향

무처리 대조군인 G0군의 경우 혈중 gastrin 함량이 144.29±27.07 pg/ml로 관찰된 반면, 斑猫를 투여한 G1-A, G2-A, G3-A, G4-A 및 G5-A군에서는 각각 927.68±452.55, 848.58±146.15, 431.27±176.87, 305.41±115.24 및 218.59±68.85 pg/ml로 관찰되어 모든 군에서 G0군에 비해 유의성 있는($p<0.01$) 혈중 gastrin 수치 증가를 나타내었으며, 투여한 斑猫의 용량에 비례적인 용량 의존성 상승이 인정되었다. 한편 加工斑猫 추출물을 투여한 G1-B, G2-B, G3-B, G4-B 및 G5-B군에서는 각각 872.49±134.23, 711.27±152.46, 311.55±26.12, 221.54±40.10 및 151.59±27.91 pg/ml로 관찰되어 용량 투여군인 G1-B 및 G2-B군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 G1-A 및 G2-A군과 유사하게 G0군에 비해 유의성 있는($p<0.01$) 혈중 gastrin 수치의 증가를 나타내었으나, 비교적 저용량 투여군인 G3-B, G4-B 및 G5-B군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 G3-A, G4-A 및 G5-A군에 비해 각각 유의성 있는($p<0.05$ 또는 <0.01) 혈중 gastrin 수치의 감소를 나타내었다. 그러나 G5-B군을 제외한 G3-B 및 G4-B군에서는 여전히 G0군에 비해 유의성 있는($p<0.01$) 혈중 gastrin의 상승이 인정되었다(Table 11).

Table 11. The Changes of Serum Gastrin and Somatostatin Levels Detected in All Experimental Groups Used in this Study

Group ID	Gastrin levels (pg/ml)	Somatostatin levels (pg/ml)
G0	144.29±27.07	23.18±2.86
G1-A	927.68±452.55*	9.45±2.20*
G2-A	848.58±146.15*	10.18±3.46*
G3-A	431.27±176.87*	12.15±3.93*
G4-A	305.41±115.24*	16.59±3.45*
G5-A	218.59±68.85*	19.48±3.29**
G1-B	872.49±134.23*	9.48±2.41*
G2-B	711.27±152.46*	11.28±2.88*
G3-B	311.55±26.12*##	16.48±3.47*##
G4-B	221.54±40.10*##	20.29±1.13*#
G5-B	151.59±27.91##	21.15±1.59##

Group ID was listed in Table 1; * $p<0.01$ compared to that of G0, ** $p<0.05$ compared to that of G0, # $p<0.01$ compared to that of equal dosage group in G-A, ## $p<0.05$ compared to that of equal dosage group in G-A.

8. 혈중 Somatostatin 함량에 미치는 영향

무처리 대조군인 G0군의 경우 혈중 somatostatin 함량이 23.18±2.86 pg/ml로 관찰된 반면, 斑猫를 투여한 G1-A, G2-A, G3-A, G4-A 및 G5-A군에서는 각각 9.45±2.20, 10.18±3.46, 12.15±3.93, 16.59±3.45 및 19.48±3.29 pg/ml로 관찰되어 모든 군에서 G0군에 비해 유의성 있는($p<0.01$ 또는 <0.05) 혈중 somatostatin 수치의 감소를 나타내었으며, 투여한 斑猫의 용량에 비례적인 용량 의존성 감소가 인정되었다. 한편 加工斑猫 추출물을 투여한 G1-B, G2-B, G3-B, G4-B 및 G5-B군에서는 각각 9.48±2.41, 11.28±2.88, 16.48±3.47, 20.29±1.13 및 21.15±1.59 pg/ml로 관찰되어 고용량 투여군인 G1-B 및 G2-B군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 G1-A 및 G2-A군과 유사하게 G0군에 비해 유의성 있는($p<0.01$) 혈중 somatostatin 수치의 감소를 나타내었으나, 비교적 저용량투여군인 G3-B, G4-B 및 G5-B군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 G3-G4-A 및 G5-A군에 비해 A, 각각 유의성 있는($p<0.05$ 또는 <0.01) 혈중 somatostatin 수치의 증가를 나타내었다. 그러나 G5-B군을 제외한 모든 실험군에서도 여전히 G0군에 비해 유의성 있는($p<0.01$) 혈중 somatostatin의 감소가 인정되었다(Table 11).

고찰

斑猫는 芫青科(가피과; Meloidae)에 속한 昆蟲인 南方大斑猫(*Mylabris phalerata* Pallas, 大斑猫) 또는 黃黑小斑猫(*Mylabris cichorii* Linnaeus, 黃黑芫青)의 乾死體^{1,2)}로 炮制에 따라 生斑猫와 米斑猫로 분류²⁰⁾되기도 한다.

본 실험에서는 斑猫와 加工斑猫 추출물을 單回投與하여 그 독성을 비교하고자 하였다. 본 실험에서 사용된 斑猫의 가공처리는 일반적인 斑猫의 修治法으로 頭, 足, 翅를 제거하고 糯米와 炒하여 糯米가 微黃하게 될 때까지 炒한 후 糯米를 제거하고 研末하여 사용하였다.

본 실험의 결과 1~1.2%의 cantharidin이 포함된 斑猫를 투여한 전 실험군에서 식욕부진과 운동실조를 주요 증상으로 하는 억압 증상이 관찰되었으며, 이전의 보고¹¹⁾와 유사하게 용량 의존성으로 관찰되었다. 斑猫를 투여한 실험동물의 체중 역시 용량 의존성으로 감소되었으며, 사망률 역시 용량 의존성으로 증가되는 것으로 관찰되어 반묘 자체의 독성이 비교적 강한 것으로 관찰되었다. 한편 加工斑猫 추출물을 투여한 군에서는 2,000 및 1,000 mg/kg과 같은 고용량 투여군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 실험군과 유사한 임상증상, 체중의 감소 및 사망률을 나타낸 반면, 500 mg/kg 이하의 용량을 투여한 加工斑猫 추출물 투여군에서는 동일한 양의 斑猫 투여군에 비해 이들 소견들이 현저히 경감되는 것으로 관찰되어, 斑猫의 가공 처리에 의해 독성이 감소되는 것으로 관찰되었다. 그러나 이들 독성이 감소된 기전은 이 실험으로

알 수 없고 또 가공 처리에 의한 효력이 변할 가능성이 충분히 있으므로 이 방면으로의 실험이 수행되어야 할 것으로 생각되나, 효과 면에서 斑猫와 가공, 斑猫 추출물이 별 다른 차이를 보이지 않는다면 동일한 양에서 斑猫의 가공 처리는 독성학적으로 매우 중요한 것으로 생각된다.

본 실험의 결과 斑猫의 수컷 마우스에 있어서 반수치사량은 268.86 mg/kg으로 관찰되었으며, 이는 斑猫 투여에 의한 치사량에 대한 이전의 보고들이 없으므로 정확한 비교는 곤란하나, 가장 독성이 강한 cantharidin 유도체인 endothall thioanhydride의 마우스에서의 복강투여 시 반수치사량이 0.3 mg/kg²¹⁾으로 알려져 있고, 비슷한 독성을 가진 endothall의 마우스 복강투여 시 반수치사량이 14 mg/kg²²⁾으로 알려져 있어 이들 cantharidin 유도체의 치사율이 매우 높은 것으로 알려져 있다. 또한 마우스 복강 주사시의 반수치사량인 0.31 mg/kg endothall이 anhydride 및 dicarboxylic acid 등의 치환기에 따라 각각 4.0과 14 mg/kg으로 변화된다고 하여 cantharidin의 종류에 따라 치사량이 급격히 차이 난다고 보고되었다¹⁴⁾. 본 실험에서의 斑猫의 치사량을 cantharidin 함량과 고려해 볼 때 경구투여 시 마우스의 반수치사량은 斑猫에 포함되어 있는 cantharidin이 약 1%로 가정할 때 2.7 mg/kg으로 계산되므로 이는 cantharidin의 복강주사 시의 반수치사량^{14,21)}과 유사한 결과로 간주할 수 있을 것으로 생각된다. 한편 加工斑猫 추출물의 경구투여 시 마우스에서의 반수치사량은 426.99 mg/kg으로 약 1.5배 이상의 증가를 나타내었다. 이 같은 결과로 미루어 보아 斑猫보다 加工斑猫 추출물의 독성이 훨씬 미약한 것으로 생각되며, 이는 斑猫의 가공 처리로 斑猫에 함유된 cantharidin의 함량이 감소됨에 따라 일어난 결과로 추정되나, 斑猫에 포함된 다른 독성 성분인 formic acid의 작용도 무시할 수 없으므로 斑猫의 가공 후 加工斑猫 추출물에 함유된 이들 독성 물질의 변화를 관찰할 필요가 있으므로 금후 이 방면으로의 연구가 더 수행되어야 할 것으로 생각된다.

소화관 장애, 특히 위장관의 출혈, 흥반, 또는 미란은 cantharidin의 주요 독성 증상 중 가장 현저한 병변으로 알려져 있고^{8,11,23)}, 주로 상부 소화기계에서 가장 심한 것으로 알려져 있으며¹¹⁾, 위장관 점막의 剝離 또한 관찰된다고 하였다¹²⁾. 본 실험에서도 斑猫 및 加工斑猫 추출물을 투여한 모든 실험동물에서 위장관의 출혈 병소가 관찰되어 이전의 보고들^{8,11,12,23)}과 유사하게 관찰되었으며, 이들 消化管의 出血 병소는 이전의 보고⁸⁾와 유사하게 소장에서 가장 다수 발견되었으며, 위 및 대장의 순으로 관찰되었다. 加工斑猫 추출물을 투여한 군에서는 2,000 및 1,000 mg/kg의 비교적 높은 용량의 투여군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 군과 유사한 병증을 나타내었으나, 500 mg/kg의 이하의 투여군에서는 동일한 양의 斑猫 투여군보다 현저히 감소되는 경향을 나타내어 斑猫의 가공 처리에 의해 소화관에 대한 cantharidin 독성이 현저히 감소되는 것으로 생각되었다.

최근들어 cantharidin이 간에 있는 단백질의 인산화효소 2A (protein phosphatase 2A)와 결합하여 간 독성을 일으킬 가능성이 보고되어 있으며^{13,14)}, cantharidin을 복강주사한 마우스에서 간의 종대와 출혈이 급속히 유발된다고 하여¹⁵⁾, cantharidin에 의한 간 손상 역시 문제시되고 있다. Graziano 등²⁴⁾은 간의 특정부위에 cantharidin이 결합함으로써 간 독성이 유발된다고 보고하였다. 본 실험의 결과 斑猫 및 加工斑猫 추출물을 투여한 모든 실험동물에서 현저한 간 종대 및 출혈 소견이 인정되어 이전의 보고¹⁵⁾와 일치하였으며, 투여한 용량 의존성으로 이들 간 손상이 유발되는 것으로 관찰되었다. 加工斑猫 추출물 투여군 특히 500 mg/kg 이하 용량군에서는 동일한 양의 斑猫 투여군에 비해 간 손상 소견이 현저히 감소된 것으로 관찰되어 斑猫의 가공 처리에 의해 斑猫 자체가 간 손상에 미치는 영향을 현저히 경감시키는 것으로 관찰되었다.

Gastrin은 1905년 胃 유문부의 전정부 점막에서 추출된 물질이 위산분비작용이 있음이 발견된 이래로, 1960년대 초에 와서 gastrin peptide가 분리되고 아미노산 구조가 확인되었으며, 호르몬 합성도 가능하게 되었다²⁵⁾. G세포에서 합성 저장되는 gastrin은 이중 90%가 위 유문부에서, 나머지는 십이지장에서 관찰되며 주된 작용은 위산과 pepsin의 분비를 유도하는 기능 이외에 위장관 운동 촉진, 위점막 벽세포 자극증식 등의 작용을 가지는 것으로 알려져 있으며²⁶⁾, 위궤양과 같은 소화관 장애 시 이들 호르몬의 혈중 및 소화관 내 분포 및 함량의 변화가 심한 것으로 알려져 있다. 즉 Mihaljevic 등²⁷⁾은 만성 위염이 있는 환자에서 혈중 gastrin의 상승이 관찰된다고 보고하였으며, Konturek 등²⁸⁾은 위암종이 있는 환자에서 혈중 gastrin의 함량이 급격히 증가되며, 이와 함께 위내의 gastrin 함량 역시 증가되어 *Helicobacter pylori*의 증식을 초래하고 그 결과 심한 궤양을 유발한다고 보고하였다. Gastrin의 분비는 상위 호르몬인 gstrin-releasing peptide (GRP)의 지배를 받는 것으로 알려져 있으며, 몇몇의 약물들이 이들 GRP를 변화시켜 gastrin 분비 장애 또는 분비 과다를 유발하는 것으로 알려져 있다²⁹⁾. 한편 Zhang과 Jia는³⁰⁾ *Helicobacter pylori*에 감염된 환자에서 혈중 gastrin 함량의 증가가 관찰된다고 하였으며, Brozozowski 등³¹⁾은 궤양의 치료와 gastrin이 밀접히 관련되어 있다고 하는 등, gastrin은 위궤양과 같은 소화관 점막의 손상 시 특히 증가되는 것으로 알려져 있다. 본 실험의 결과 무처리 정상군에서는 혈중 gastrin 함량이 144.29±41.58 pg/ml로 관찰되어 정상 수치인 <150 pg/ml²⁶⁾로 관찰되었으나, 斑猫 투여군에서는 현저한 혈중 gastrin 함량의 증가가 관찰되었고 이는 용량 의존성을 나타내어 斑猫 투여에 의한 소화관 손상에서 기인된 것으로 생각되며, 이 같은 결과는 소화관에서 관찰된 출혈반점과 일치되는 소견을 나타내었다. 그러나 加工斑猫 추출물을 투여한 군에서는 2,000 및 1,000 mg/kg 투여군을 제외하고 동일한 양의 斑猫 투여군에 비해 현저한 혈중 gastrin 함

량의 감소가 관찰되어, 斑猫의 가공 처리에 의해 소화관 손상이 경감된 것으로 관찰되었다.

Somatostatin은 양의 시상하부에서 최초로 분리되었으며 14개의 아미노산으로 구성된 peptide로서 선형(straight form)과 고리형(cyclic form)이 존재하며 합성이 가능하고, 또 다른 somatostatin-28이 돼지의 소화관으로부터 추출되었다. 이들은 위장관의 내분비세포나 신경세포, 중추신경계의 내분비세포나 신경세포 모두에서 확인되어지며, 위장관 중에는 위전정부 점막의 내분비세포와 췌장소도의 D 세포에 주로 존재하는 것으로 보고되었다. Somatostatin의 주된 작용은 대부분의 호르몬에 대한 억제 작용으로서 gastrin, cholecystokinin, secretin, glucagon, GIP, insulin, motilin 등의 분비를 저하시키고, 그 단독으로도 위산분비와 췌액분비를 감소시키고, 소장에서의 아미노산, 포도당 및 중성지방의 흡수를 억제하며, 부교감신경말단에서의 아세틸콜린 분비를 억제하는 것으로 알려져 있다²⁵⁾. 십이지장 궤양이 있으며, *Helicobacter pylori*에 감염된 환자에서 혈중 somatostatin 함량은 급격히 감소되는 것으로 알려져 있으며²⁷⁾, 이와는 반대로 enprostil 투여시 위 점막의 somatostatin 세포의 증가를 유발시키는 것으로 알려져 있다³²⁾. 특히 Payer 등³³⁾은 gastrin과 somatostatin이 위장관의 생리작용에 영향을 미치며, somatostatin의 감소 시 궤양이 형성된다고 하였다. 또한 Konturek 등³⁴⁾은 somatostatin에 의한 궤양 치유의 지연 효과를 보고하는 등 somatostatin은 소화관의 생리 작용에 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있으며, 소화관의 장에 특히 궤양시에 현저히 감소되는 것으로 알려져 있다. 본 실험의 결과 무처리 정상군에서는 혈중 somatostatin 함량이 23.18 ± 11.57 pg/ml로 관찰되어 정상 수치인 23.25 ± 13.59 pg/ml²⁷⁾와 유사하게 관찰되었으나, 斑猫 투여군에서는 현저한 혈중 somatostatin 함량의 감소가 관찰되었고 이는 용량 의존성을 나타내어 斑猫 투여에 의한 소화관 손상에서 기인된 것으로 생각되며, 이 같은 결과는 소화관에서 관찰된 출혈반점과 일치되는 소견을 나타내었다. 그러나 加工斑猫 추출물을 투여한 군에서는 2,000 및 1,000 mg/kg 투여군을 제외하고 동일한 양의 斑猫 투여군에 비해 현저한 혈중 somatostatin 함량의 증가가 관찰되어, 斑猫의 가공 처리에 의해 소화관 손상이 경감된 것으로 관찰되었다.

이상에서 斑猫 투여에 의해 체중감소, 식욕부진과 운동실조와 같은 억압을 주징으로 하는 임상증상, 전 소화관의 출혈반점의 증가, 간 종대 및 충혈 소견과 같은 독성증상들이 투여 용량 의존성으로 관찰되었고 斑猫의 반수치사량이 268.86 mg/kg으로 관찰되어 斑猫의 심한 독성 유발 가능성이 관찰되었으나, 加工斑猫 추출물 투여군에서는 이러한 독성 증상들이 2,000 및 1,000 mg/kg 투여군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 군과 유사하게 관찰되었으나, 500 mg/kg 이하의 투여군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 군보다 용량 의존성으로 독성이 완화되므로, 斑猫의 가공 처리에 의해 독성이 완화될 것

로 생각되나, 斑猫에 포함된 다른 독성 성분인 formic acid의 작용도 무시할 수 없으므로 斑猫의 가공 후 加工斑猫 추출물에 함유된 이들 독성 물질의 변화를 관찰할 필요가 있으므로 금후 이 방면으로의 연구가 더 수행되어야 할 것으로 생각된다. 또한 정확한 용량 역시 알 수 없으므로 금후 이 방면으로의 연구가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

결론

Cantharidin을 함유하고 있는 斑猫와 加工斑猫 추출물을 각각 2,000, 1,000, 500, 250 및 125 mg/kg의 용량으로 단회 경구투여하고, 체중, 임상증상, 사망률, 반수치사량, 소화관과 간의 부검소견과 함께 혈중 gastrin 및 somatostatin의 함량 변화를 관찰하여 斑猫와 加工斑猫 추출물의 독성을 비교하였던 바 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 斑猫 투여군에서는 체중의 감소가 용량 의존성으로 관찰되었으며, 2,000 및 1,000 mg/kg의 加工斑猫 추출물 투여군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 실험군과 유사한 체중감소를 나타내었으나, 500 mg/kg 이하 투여군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 실험군에 비해 체중감소의 폭이 감소되는 것으로 관찰되었다.
2. 斑猫 투여군에서 용량 의존성으로 관찰된 임상증상이 2,000 및 1,000 mg/kg의 加工斑猫 추출물 투여군에서도 동일한 정도로 관찰되었으나, 500 mg/kg 이하의 투여군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 실험군에 비해 임상증상의 정도가 경감되었다.
3. 斑猫 투여군에서는 용량 의존성의 사망률의 증가가 관찰되었고, 2,000 및 1,000 mg/kg의 加工斑猫 추출물 투여군에서도 동일한 양의 斑猫를 투여한 실험군과 유사한 死亡率의 증가가 인정되었으나, 500 mg/kg 이하의 투여군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 실험군에 비해 사망률의 감소가 인정되었다.
4. 斑猫의 마우스에 있어서 경구투여 시 반수치사량은 268.86 mg/kg으로 관찰되었으나, 加工斑猫 투여군에서는 426.99 mg/kg으로 증가되었다.
5. 斑猫 투여군에서 용량 의존성으로 증가된 소화관의 출혈반점들이 2,000 및 1,000 mg/kg의 加工斑猫 추출물 투여군에서도 동일한 정도로 증가되었으나, 500 mg/kg 이하의 투여군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 실험군에 비해 수적으로 감소되었다.
6. 斑猫 투여군에서 용량 의존성으로 증가된 간의 종대 및 충혈 소견이 2,000 및 1,000 mg/kg의 加工斑猫 추출물 투여군에서도 유사하게 관찰되었으나, 500 mg/kg 이하의 투여군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 실험군에 비해 현저히 감소되는 것으로 관찰되었다.
7. 斑猫 투여군에서 용량 의존성으로 증가된 혈중 gastrin 함량이 2,000 및 1,000 mg/kg의 加工斑猫 추출물

투여군에서도 유사하게 관찰되었으나, 500 mg/kg 이하의 투여군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 실험군에 비해 현저히 감소되는 것으로 관찰되었다.

8. 斑猫 투여군에서 용량 의존성으로 감소된 혈중 somatostatin 함량이 2,000 및 1,000 mg/kg의 加工斑猫 추출물 투여군에서도 유사하게 관찰되었으나, 500 mg/kg 이하의 투여군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 실험군에 비해 현저히 증가되는 것으로 관찰되었다.

이상에서 斑猫 투여에 의해 체중감소, 식욕부진과 운동실조와 같은 억압을 주요 증상으로 하는 臨床症狀, 消化管의 출혈반점의 증가, 간 종대 및 총혈 소견과 같은 독성증상들이 투여 용량 의존성으로 관찰되었고 斑猫의 반수치사량이 268.86 mg/kg으로 관찰되어 斑猫의 심한 독성 유발 가능성이 관찰되었으나, 加工斑猫 추출물 투여군에서는 이러한 독성 증상들이 2,000 및 1,000 mg/kg 투여군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 군과 유사하게 관찰되었으나, 500 mg/kg 이하의 투여군에서는 동일한 양의 斑猫를 투여한 군보다 용량 의존성으로 독성이 완화되므로, 斑猫의 가공 처리에 의해 독성이 완화될 것으로 생각된다.

참고문헌

1. 李尙仁. 本草學. 서울 : 修書院. 1981 : 326-7.
2. 康秉秀, 高雲彩, 金先熙, 盧昇鉉, 徐榮培, 宋昊垓, 辛民教, 安德均. 本草學. 2판. 서울 : 永林社. 1994 : 646-7.
3. 陶弘景. 神農本草經. 北京 : 人民衛生出版社. 1982 : 123.
4. 吳儀洛. 本草從新. 2版. 서울 : 행림서원. 1982 : 267.
5. 黃宮繡. 本草求真. 서울 : 一中社. 1992 : 247.
6. 注昂. 本草備要. 서울 : 高文社. 1974 : 229-30.
7. 顏正華. 中藥學. 北京 : 人民衛生出版社. 1991 : 948-51.
8. Karras DJ, Farrell SE, Harrigan RA, Henretting FM and Gealt L. Poisoning from "Spanish fly" (cantharidin). Am J Emerg Med. 1996 ; 14 : 478-83.
9. Poletini A, Crippa O, Ravagli A and Saragoni A. A fatal case of poisoning with cantharidin. Forensic Sci Int. 1992 ; 56 : 37-43.
10. Shawley RV and Rolf LL Jr. Experimental cantharidiasis in the horse. Am J Vet Res. 1984 ; 45 : 2261-6.
11. Helman RG and Edwards WC. Clinical features of blister beetle poisoning in equids: 70 cases (1983-1996). J Am Vet Med Assoc. 1997 ; 211 : 1018-21.
12. Till JS and Majmudar BN. Cantharidin poisoning. South Med J. 1981 ; 74 : 444-7.
13. Eldridge R and Casida JE. Cantharidin effects on protein phosphatases and the phosphorylation state of phosphoproteins in mice. Toxicol Appl Pharmacol. 1995 ; 130 : 95-100.
14. Kawamura N, Li YM, Engel JL, Dauben WG and Casida JE. Endothal thioanhydride : structural aspects of unusually high mouse toxicity and specific binding site in liver. Chem Res Toxicol. 1990 ; 3 : 318-24.
15. Graziano MJ and Casida JE. Comparison of the acute toxicity of endothal and cantharidic acid on mouse liver *in vivo*. Toxicol Lett. 1987 ; 37 : 143-8.
16. Cheng KC, Lee HM, Shum SF and Yip CP. A fatality due to the use of cantharides from *Mylabris phalerata* as an abortifacient. Med Sci Law. 1990 ; 30 : 336-40.
17. Harrisberg J, Deseta JC, Cohen L, Temlett J and Milne FJ. Cantharidin poisoning with neurological complications. S Afr Med J. 1984 ; 65 : 614-5.
18. 李挺. 醫學入門. 서울 : 南山堂. 1991 : 888, 1449, 1454.
19. 李時珍. 本草綱目. 서울 : 高文社. 1985 : 1287-8.
20. 于華光. 實用中草藥的加工炮制. 北京 : 金盾出版社. 1992 : 274-5.
21. Li YM, Mackintosh C and Casida JE. Protein phosphatase 2A and its [3H] cantharidin/[3H] endothal thioanhydride binding sites. Inhibitor specificity of cantharidin and ATP analogues. Biochem Pharmacol. 1993 ; 46 : 1435-43.
22. Mahajna M, Quistad GB and Casida JE. Retro-Diels-Alder reaction: possible involvement in the metabolic activation of 7-oxabicyclo [2.2.1]heptadiene-2,3-di carboxylates and phosphonate analog. Chem Res Toxicol. 1996 ; 9 : 241-6.
23. Penrith ML and Naude TW. Mortality in chickens associated with blister beetle consumption. JS Afr Vet Assoc. 1996 ; 67 : 97-9.
24. Graziano MJ, Pessah IN, Matsuzawa M and Casida JE. Partial characterization of specific cantharidin binding sites in mouse tissues. Mol Pharmacol. 1988 ; 33 : 706-12.
25. 이말순. 한국재래산양의 위장관내분비세포에 관한 면역조직화학적 연구. 대구효성카톨릭대학교 박사학위 논문. 1996 : 1-94.
26. Konda Y, Kamimura H, Yokota H, Hayashi N, Sugano K and Takeuchi T. Gastrin stimulated the growth of gastric pits with less-differentiated features. Am J Physiol. 1999 ; 277 : G773-84.
27. Mihaljevic S, Katicic M, Karner I, Vuksic-Mihaljevic Z, Dmitrovic B and Ivandic A. The

- influence of *Helicobacter pylori* infection on gastrin and somatostatin values present in serum. Hepato-gastroenterology. 2000 ; 47 : 1482-4.
28. Konturek PC, Konturek SJ, Bielanski W, Karczewska E, Pierzchalski P, Duda A, Starzynska T, Marlicz K, Popiela T, Hartwich A and Hahn EG. Role of gastrin in gastric cancerogenesis in *Helicobacter pylori* infected humans. J Physiol Pharmacol. 1999 ; 50 : 857-73.
 29. Takehara Y, Sumii K, Tari A, Yoshihara M, Sumii M, Haruma K, Kajiyama G, Wu SV and Walsh JH. Evidence that endogenous GRP in rat stomach mediates omeprazole-induced hyper-gastrinemia. Am J Physiol. 1996 ; 271 : G799-804.
 30. Zhang T and Jia BQ. Duodenal ulcer disease: *Helicobacter pylori* and hyperchlorhydria. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 1991 ; 30 : 335-6.
 31. Brzozowski T, Konturek SJ, Drozdowicz D, Dembinski A and Stachura J. Healing of chronic gastric ulcerations by L-arginine. Role of nitric oxide, prostaglandins. Gastrin and polyamines. Digestion. 1995 ; 56 : 463-71.
 32. Omura N, Kashiwagi H, Aoki T, Omura K and Fukuchi Y. Effects of enprostil on gastric endocrine secretion during chronic administration of lansoprazole. J Gastroenterol. 1997 ; 32 : 740-6.
 33. Payer J Jr, Huorka M, Duris I, Randus V, Ondrejka P and Kratochvil'ova H. Serum gastrin and somatostatin in diseases of the stomach. Vnitr Lek. 1995 ; 41 : 367-70.
 34. Konturek SJ, Brzozowski T, Dembinski A, Warzecha Z, Konturek PK and Yanaihara N. Interaction of growth hormone-releasing factor and somatostatin on ulcer healing and mucosal growth in rats: role of gastrin and epidermal growth factor. Digestion. 1988 ; 41 : 121-8.