

랫드에서 신원방우황청심원의 급성 및 아급성독성시험

오승민 · 연제덕 · 남혜윤 · 김준수 · 신대회¹ · 이진영¹ · 박대규¹ · 조명행² · 정규혁*
성균관대학교 약학대학, ¹조선무약(자) 생명과학연구소, ²서울대학교 수의과대학

Acute and Subacute Toxicity Studies of New Wonbangwoohwangchungsimwon in Rats

Seung-Min Oh, Je-Deuk Yeon, Hye-Yun Nam, Joon-Su Kim, Dae-Hee Shin¹,
Jin-Young Lee¹, Dai-Kyu Park¹, Myung-Haing Cho² and Kyu-Hyuck Chung*

Department of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon 440-746, Korea

¹Institute of Life Science Research, Cho Seon Pharmaceutical & Trading Co.,
Kyunggi-do 425-120, Korea

²College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Suwon 441-744, Korea

(Received March 11, 1998)

(Accepted May 20, 1998)

ABSTRACT : The acute and subacute toxicity of New Wonbangwoohwangchungsimwon (NSCH) which was used l-muscone as substitutive material of musk were investigated in S.D. rats. In intraperitoneal acute toxicity test, rats were injected intraperitoneally with five dosages of 0, 500, 710, 1,000, 1,410 and 2,000 mg/kg. Body weights were significantly decreased at 500 and 710 mg/kg dose group in male and abnormal autopsy findings were founded in both sexes at all dose. Intraperitoneal LD₅₀ of NSCH was 1,088.3 mg/kg in male and 1159.3 mg/kg in female rats. In the subacute toxicity study, NSCH was administrated orally to both sexes of rats for 4 weeks as several doses(0, 320, 800, and 2,000 mg/kg). There were neither dead animals nor significant changes of body weights during the experimental period. In addition, no differences were found between control and treated groups in clinical signs, urinalysis, hematology, serum biochemical analysis, and other findings. Above data strongly suggest that no observed adverse effect level of NSCH might be over 2,000 mg/kg/day in this study.

Key Words : l-Muscone, New Wonbangwoohwangchungsimwon, Acute toxicity, Subacute toxicity, Rat

I. 서 론

l-Muscone(3-methycyclopentadecanone)은 사향의 방향성 성분으로서 주로 웅성 사향의 사향분비선에서 얻어진다. 사향은 많은 향료 중의 한 성분으로서 우황청심원 등 중국 전통 생약에서 많이 사용되는 첨가제라고 여겨져 왔다(Peng 등, 1986). 사향은 수천년 동안 여러 가지 질병과 장애를 치료하는데 사용되어져 왔으나 그의 생물학적인 활성은 아직까지도 잘 규명되지 않았고 특히 독성 평가는 전무한 실정이다. 그의 생물학적인 활성에 대한 연구로는 *in vitro* 시험에서 적출심장을 가지고 시험한 결과 심장기능을 촉진시키는 작용을 가지고 있는 것으로 보고되었다. 또한 *in vivo* 시험에서는

혈압하강작용을 가지고 있으며, 소량에서는 중추신경 흥분작용, 대량에서는 억제작용을 가지고 있는 것으로 나타났다(日本醫學中央雜誌, 1959).

최근 국제적인 동물보호 활동에 의해 동물로부터 얻어지는 생약의 구입이 어려워지자 동물로부터 유래하는 생약성분을 연구하여 그의 약효성분을 단리, 추출하여 구조를 규명하는 연구가 활발히 행해지고 있다. 또한 동물생약의 약리작용을 나타내는 주요성분에 대한 합성을 시도하여 대체물질로서 개발하려는 연구도 활발히 전개되고 있다. l-Muscone은 혈관이완작용, 혈압하강작용, 심박수감소작용, 뇌졸중 감소효과 등 다양한 약리 작용이 있어(Matsubara, 1990; Toyoguchi 등, 1987) 사향을 대체하기 위한 유효성분으로 관심의 대상이 되었다. 이러한 l-muscone을 사향의 대체물질로서 개발하기 위해 조선무약합자회사에서 합성하였고,

*To whom correspondence should be addressed

그의 약효·약리작용과 랫드에서의 독성(오승민 등, 1997) 및 비글개에서의 독성(유아선 등, 1997) 연구가 발표되었다.

따라서, 본 연구에서는 사향대체물질인 사향무스콘(*l*-muscone)을 함유한 신원방우황청심원을 식품의약품안전본부 고시(1996. 4. 16 제정)의 의약품 등의 독성 시험기준 제96-8호에 준하여 랫드에 복강으로 단회 투여하여 급성독성을 관찰하였고, 4주간 경구로 연속 투여하여 아급성독성을 평가하였다(보건복지부, 1997).

II. 시험재료 및 방법

1. 시험동물 및 사육조건

시험동물은 Charles River Japan에서 생산된 SPF(특정병원체부재) Sprague-Dawley계 랫드를 분양 받아 순화시킨 후 평균 체중에 가까운 동물을 선택하여 온도 $23\pm 1^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $55\pm 15\%$, 조명시간 12시간(오전 7시~오후 7시) 및 조도 300~500 Lux로 전 시험기간 동안 폴리카보네이트 사육상자(240 W×390 L×175 H mm)에 5마리씩 넣어 시험하였다. 시험기간 동안 사용한 깔짚은 고압증기 멸균기로 121°C 에서 20분간 멸균하여 사용하였고, 물과 사료는 자유섭취시켰다.

2. 시험물질의 조제 및 투여

시험물질은 조선무약 합자회사에서 공급받은 신원방우황청심원(NSCH 601, 1996. 7. 13)을 이용하였으며, 이는 황색의 생약분말이다.

1) 급성독성시험

복강급성독성시험에서 대조군은 무처치대조군으로 설정하였으며, 시험물질 투여군은 시험물질의 정상 및 예비용량결정시험을 통하여 500 mg/kg을 최저용량군으로 선정하고 5단계의 등비용량으로 저용량군 710 mg/kg, 중용량군 1,000 mg/kg, 고용량군 1,410 mg/kg, 최고용량군 2,000 mg/kg을 각각 선정하였다. 시험물질의 조제는 신원방우황청심원 일정량을 100 mesh 이하의 초미세말 상태로 분쇄하여 멸균한 후 2,000 mg/10 ml이 되도록 주사용 멸균증류수에 용해 또는 현탁시킨 후 교반기로 미세하게 혼합시켜 각 용량별로 1 ml 주사기를 이용하여 1회 복강 주사하였다. 모든 조작은 무균 상태를 유지하였다.

2) 아급성독성시험

경구아급성독성시험에서의 대조군은 0.1% CMC-Na 용액을, 시험물질의 투여군은 신원방우황청심원 임상용량의 약 10배인 320 mg/kg을 저용량군으로 설정하였고 공비를 2.5로 하여 저용량군 800 mg/kg 및 고용량군 2,000 mg/kg을 각각 선정하였다.

이 양은 일본 후생성 가이드라인(日本藥事日報社, 1997)에 의하면 반복 투여의 독성시험에서 시험물질의 독성은 매우 적고 중독량을 정하기가 어려운 경우에는 기술적으로 반복 투여할 수 있는 최대량으로 1~2 g/kg을 투여량의 상한선으로 하고 있는데 이 최대량에 해당된다.

시험물질은 신원방우황청심원에 0.1% CMC-Na 용액을 가하여 최종농도가 2,000 mg/10 ml가 되도록 한 후 교반기로 미세하게 혼합시켜 조제하였으며, 단계 희석 후 경구투여기를 이용하여 강제로 경구 투여하였다. 매일 일정한 시간에 1시간 이내로 동물번호 순서대로 투여하여 각 개체별 투여시간을 유사하게 하였다. 부검전 모든 투여군에 대하여 24시간 동안 절식시켰다.

3. 관찰 및 검사항목

1) 급성독성시험

(1) 일반증상 및 사망동물의 관찰

신원방우황청심원을 복강 투여한 후의 임상증상 관찰은 투여 후 1시간에서 6시간까지는 매시간 그리고 매일 1회 이상씩 일정시간에 관찰하여 7일 동안 일반상태의 변화, 중독증상발현, 사망동물의 유무 및 시험물질 투여 후 시험물질에 의해 나타날 가능성이 있는 증상에 대하여 주의하여 관찰하였다.

(2) 체중측정

급성독성시험에 사용된 모든 시험동물의 체중은 시험기간 중 0, 4, 7일에 측정하였으며, 시험물질 투여전 및 부검시 체중도 각각 측정 기록하였다.

(3) 부검

급성독성시험에서 사망례가 있을 경우에는 즉시 부검을 실시하여 육안검사를 실시하였다. 또한, 모든 시험군의 생존례는 투여 개시일로부터 7일 후에 부검을 실시하였다. 생존례는 부검 전에 체중을 측정하고 ether 마취하에 방혈치사시킨 후 육안적으로 모든 장기를 검사하였다.

(4) 통계학적 분석

시험물질에 대한 LD_{50} 치는 Litchfield & Wilcoxon법으로 산출하였으며, 그 외 본 시험에서 얻어진 체중 등의 자료에 대한 통계학적인 분석은 Student's t-test를 이용하여 대조군과의 군간 유의성을 검정하였다.

2) 아급성독성시험

(1) 일반증상 및 사망동물의 관찰

임상증상은 모든 시험동물에 대한 상태를 매일 1회 이상씩 일정시간에 관찰하여 일반상태의 변화, 중독증상발현, 사망동물의 유무 및 시험물질 투여 후 시험물질에 의해 나타날 가능성이 있는 증상에 대하여 주의하여 관찰하였다.

(2) 체중측정

시험에 사용된 모든 시험동물에 대하여 시험기간 중 매주 2회 측정하였으며 또한 시험물질 투여전 및 부검시 체중을 각각 측정 기록하였다.

(3) 사료 섭취량 및 물 섭취량

사료섭취량 및 물 섭취량은 주 2회 측정하였다. 사료 섭취량은 각 사육상자별로 1일 1회 공급한 사료량에서 남은 잔량을 감하여 측정하였으며, 물섭취량은 물 공급시 마다 최초공급량에서 줄어든 분량을 계측하고, 다시 새로운 물을 물병에 채우는 작업을 매일 실시하며, 각 사육상자별 소모된 물의 양을 측정하였다.

(4) 뇨검사

부검 전일 채뇨하여 pH, protein, glucose, ketone, urobilinogen, bilirubin을 검사하기 위해 뇨 검사용 시험지(MULTISTIX, AMES사)에 뇨를 침적시켜 측정하였다.

(5) 혈액학적 검사

부검전 1일간 절식시킨 후, ether로 마취시켜 복부 대동맥에서 채혈하였다. 채혈한 혈액은 항응고제로 EDTA-2K가 함유된 채혈병에 넣어 자동혈액검사기를 이용하여 혈액학적 WBC(white blood cell), RBC(red blood cell), Hb(hemoglobin), Hct(hematocrit), BLP(blood platelet), MCV(mean corpuscular volume), MCH(mean corpuscular hemoglobin), MCHC(mean corpuscular hemoglobin concentration) 등을 측정하였다.

(6) 혈액생화학적 검사

복부대동맥에서 채혈한 혈액중 일부를 혈액학적 검사로 이용하고 나머지 혈액은 4°C 냉장보관한 후 원심분리(3000 rpm, 10 min)하여 자동생화학검사기(Express 550)를 이용하여 TPROT(total protein), ALB(albumin), TBILI(total bilirubin), AST(aspartate aminotransferase), ALT(alanine aminotransferase), ALP(alkaline phosphatase), GLU(glucose), CHOL(cholesterol), TRIG(triglyceride), CREAT(creatinine), BUN(blood urea nitrogen), K(potassium), CA(calcium), P(phosphorus), CL(chloride), GB(globulin), A/G ratio 등을 측정하였다. ALT, ALP 등은 반응온도에 따라 검사결과가 달라질 수 있으므로 이 측정은 30°C를 기준으로 하여 측정하

였다.

(7) 조직병리검사

모든 시험군의 생존동물에 대하여 시험물질 투여 개시일로부터 4주 후에 부검을 실시하였다. 부검 전에 체중을 측정하고 ether 마취하에 방혈치사시킨 후 육안적으로 모든 장기를 검사하였다.

(8) 장기적출

모든 시험군의 전 동물에 대하여 신장(Kidney), 간장(Liver), 비장(Spleen), 심장(Heart), 흉선(Thymus), 부신(Adrenal gland), 뇌(Brain), 뇌하수체(Pituitary gland), 정소(Testis), 전립선(Prostate), 난소(Ovary) 및 육안적 병변 부위를 적출하였다.

(9) 육안소견 및 장기중량

모든 시험군의 전 동물에 대하여 신장, 간장, 비장, 심장, 흉선, 부신, 뇌, 뇌하수체, 정소, 전립선, 난소의 중량을 측정하였다.

(10) 조직병리 검사

모든 시험군의 전 동물에 대하여 다음의 장기를 10% 중성 포르말린으로 고정시켰다. 고정장기는 다음과 같다. 신장, 간장, 비장, 심장, 흉선, 부신, 뇌, 뇌하수체, 정소, 전립선, 난소 등 병변이 있는 장기의 경우와 대조군 및 최고용량군에서는 상기 장기를 전례에 대해서 실행하고 저용량군 및 중간용량군에서는 육안적 부검소견이 인정되는 장기에 대해 병리조직 검사를 시행하였다.

(11) 통계학적 분석

아급성독성시험에서의 체중변화, 사료섭취량, 물섭취량, 혈액생화학적 분석결과 및 장기무게 측정결과에 대한 통계학적인 분석은 등분산일 경우는 one way analysis of variance(ANOVA) 검정을 실시하였으며, ANOVA 검정에서 유의성이 인정된 경우에는 Scheffe법으로 대조군과 각 투여군간에 다중비교를 실시하였다.

III. 결 과

1. 급성독성시험

1) 사망동물 및 임상증상의 관찰

복강급성독성시험에서 사망한 동물은 수컷에서는 1,000 mg/kg 투여용량군의 2례, 1,410 mg/kg 투여용량군의 4례 및 2,000 mg/kg 투여용량군의 5례가 관찰되었으며, 암컷에서는 1,000 mg/kg 투여용량군의 2례, 1,410 mg/kg 투여용량군의 3례 및 2,000 mg/kg 투여용량군의 5례가 관찰되었다(Table 1).

임상증상 관찰에서는 시험물질 투여 직후 암수 전례

Table 1. Mortality of rats treated intraperitoneally with NSCH for 7 days

Sex	Dosage (mg/kg)	Days after treatment								Final mortality
		Start	1	2	3	4	5	6	7	
Male	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	500	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	710	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	1,000	1/5	1/5	2/5	2/5	2/5	2/5	2/5	2/5	2/5
	1,410	1/5	3/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5	4/5
	2,000	1/5	3/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5
Female	0	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	500	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	710	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	1,000	0/5	1/5	2/5	2/5	2/5	2/5	2/5	2/5	2/5
	1,410	1/5	2/5	3/5	3/5	3/5	3/5	3/5	3/5	3/5
	2,000	3/5	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5

Values are expressed as animal numbers (cumulative mortality number of rats/total number of rats).

Table 2. Clinical signs in rats treated intraperitoneally with NSCH for 7 days

Sex	Dosage (mg/kg)	Clinical signs	Days after treatment								
			Start	1	2	3	4	5	6	7	
Male	0	NAD	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	500	NAD	0	5	5	5	5	5	5	5	5
		Decrease of motor activity	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	710	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		NAD	0	5	5	5	5	5	5	5	5
	1,000	Decrease of motor activity	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1,410	NAD	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Decrease of motor activity	5	2	1	1	1	1	1	1	1
	2,000	(n)	5	2	1	1	1	1	1	1	1
		NAD	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease of motor activity	5	2	0	0	0	0	0	0	0	
	(n)	5	2	0	0	0	0	0	0	0	
Female	0	NAD ^a	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	500	NAD	0	5	5	5	5	5	5	5	5
		Decrease of motor activity	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	710	(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
		NAD	0	5	5	5	5	5	5	5	5
	1,000	Decrease of motor activity	5	0	0	0	0	0	0	0	0
		(n)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	1,410	NAD	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Decrease of motor activity	5	4	3	3	3	3	3	3	3
	2,000	(n)	5	4	3	3	3	3	3	3	3
		NAD	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Decrease of motor activity	5	4	3	2	2	2	2	2	2	
	(n)	5	4	3	2	2	2	2	2	2	
	NAD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Decrease of motor activity	5	1	0	0	0	0	0	0	0	
	(n)	5	1	0	0	0	0	0	0	0	

Values are expressed as animal numbers.

^aNAD : Not Abnormalities Detected.

(n): number of survival rats.

Table 3. Body weights in rats treated intraperitoneally with NSCH for 7 days

Sex	Dosage (mg/kg)		Days after treatment			
			0	4	7	Gain
Male	0	Mean	142.32	195.96	222.01	79.69
		S.D.	5.04	10.54	10.58	6.92
		(n)	5	5	5	5
	500	Mean	141.85	152.59**	181.25**	39.40**
		S.D.	5.12	9.85	9.08	6.45
		(n)	5	5	5	5
	710	Mean	142.99	138.41**	174.32**	31.32**
		S.D.	3.10	8.77	8.56	8.23
		(n)	5	5	5	5
	1,000	Mean	143.16	141.02	163.69	21.53
		S.D.	7.47	9.90	6.46	10.75
		(n)	5	3	3	3
	1,410	Mean	141.14	119.03	140.23	-6.87
		S.D.	10.29	-	-	-
		(n)	5	1	1	1
	2,000	Mean	140.69	-	-	-
		S.D.	2.73	-	-	-
		(n)	5	0	0	0
Female	0	Mean	119.30	140.46	163.08	43.78
		S.D.	7.62	6.25	6.90	9.01
		(n)	5	5	5	5
	500	Mean	123.79	138.84	156.14	32.55
		S.D.	5.20	9.47	12.48	8.68
		(n)	5	5	5	5
	710	Mean	122.96	137.16	154.63	31.67*
		S.D.	5.15	8.61	10.41	5.73
		(n)	5	5	5	5
	1,000	Mean	119.42	142.92	161.03	39.77
		S.D.	4.84	15.90	16.12	15.51
		(n)	5	3	3	3
	1,410	Mean	120.18	124.90	153.28	36.80
		S.D.	3.94	5.02	4.45	6.24
		(n)	5	2	2	2
	2,000	Mean	123.30	-	-	-
		S.D.	4.04	-	-	-
		(n)	5	0	0	0

S.D.: Standard Deviation, (n): number of survival rats.

*Significantly different from control at $p < 0.05$.

**Significantly different from control at $p < 0.01$.

에서 운동성 저하 현상이 관찰되었으나, 암수 500, 710 mg/kg 투여용량군의 경우에는 부검일까지 점차적으로 운동성이 정상으로 회복되었다(Table 2).

2) 체중측정

체중변화에서 수컷 500, 710 mg/kg 투여용량군은 대조군에 비해 유의성있는 체중감소가 관찰되었으나($p < 0.01$), 암컷 대조군에 비해 유의성있는 체중감소를 나타내지 않았다(Table 3).

3) 육안적 부검소견

Table 4. Gross findings in male rats treated intraperitoneally with NSCH for 7 days

Dosage(mg/kg)	Incidence of gross finding					
	0	500	710	1,000	1,410	2,000
No. of rats	5	5	5	5	5	5
Item						
Organ						
Adhesion		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
NGF ^b	5(100%)					
Cecum						
Enlargement		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
NGF	5(100%)					
Intestine						
Enlargement		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
NGF	5(100%)					
Stomach						
Enlargement						
NGF	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Adrenal gland						
NGF	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Brain						
NGF	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Heart						
NGF	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Liver						
NGF	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Kidney						
NGF	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Spleen						
NGF	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Testis						
NGF	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Thymus						
NGF	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)

Values are expressed as animal numbers.

^bNGF: No Gross Finding.

(): % of finding.

부검소견은 암수 모든 투여용량군에서 장기의 유착, 소장 및 대장의 확장, 맹장종대 등의 소견을 보였고, 1,000, 1,410 및 2,000 mg/kg 투여용량군 중 사망한 개체의 경우 상기 증상 외에 복수 및 흉수를 관찰할 수 있었다(Table 4, 5).

2. 아급성독성시험

1) 사망동물 및 임상증상의 관찰

아급성 독성시험에서 시험기간 동안 사망례는 없었다(Table 6). 시험기간 동안 관찰된 임상증상으로는 별다른 이상을 볼 수 없었다(Table 7).

2) 체중측정

아급성 독성시험에서 체중 증가율은 암수 모든 시험 물질투여군에서 대조군에 비해 감소하는 경향을 보였

Table 5. Gross findings in female rats treated intraperitoneally with NSCH for 7 days

Dosage(mg/kg)	Incidence of gross finding					
	0	500	710	1,000	1,410	2,000
No. of rats	5	5	5	5	5	5
Item						
Organ						
Adhesion		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
NGF ^b	5(100%)					
Cecum						
Enlargement		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
NGF	5(100%)					
Intestine						
Enlargement		5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
NGF	5(100%)					
Stomach						
NGF	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Adrenal gland						
NGF	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Brain						
NGF	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Heart						
NGF	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Liver						
NGF	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Kidney						
NGF	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Spleen						
NGF	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Ovary						
NGF	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)
Thymus						
NGF	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)	5(100%)

Values are expressed as animal numbers.

^bNGF: No Gross Finding.

(): % of finding.

으나, 유의성있는 변화는 관찰되지 않았다(Table 8).

3) 사료 섭취량 및 물 섭취량

사료섭취량 및 물섭취량에 대한 측정 결과는 투여기

Table 7. Clinical signs in rats treated orally with NSCH for 4 weeks

Sex	Dosage (mg/kg)	Clinical signs	Days after treatment												
			Start	1	2	3	5	6	7	11	15	19	23	27	
Male	0	NAD ^a	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	320	NAD	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	800	NAD	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	2,000	NAD	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Female	0	NAD	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	320	NAD	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	800	NAD	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	2,000	NAD	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Values are expressed as animal numbers.

^aNAD: Not abnormalities detected.

Table 6. Mortality of rats treated orally with NSCH for 4 weeks

Sex	Dosage (mg/kg)	Weeks after treatment					Final mortality
		Start	1	2	3	4	
Male	0	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	320	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	800	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	2,000	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Female	0	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	320	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	800	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	2,000	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

Values are expressed as animal numbers.

간 동안 모든 암수 투여용량군에서 대조군에 비해 유의성있는 변화가 관찰되지 않았다(Table 9, 10).

4) 뇨검사

뇨검사에 대한 측정 결과는 암수의 전 투여용량군에서 대조군에 비해 유의성있는 변화가 관찰되지 않았다(Table 11).

5) 혈액학적 검사

혈액학적 검사에 대한 측정 결과는 암수의 전 투여용량군에서 대조군에 비해 유의성있는 변화가 관찰되지 않았다(Table 12).

6) 혈액생화학적 검사

혈액생화학적 검사에 대한 측정 결과는 암수의 전 투여용량군에서 대조군에 비해 유의성있는 변화가 관찰되지 않았다(Table 13, 14).

7) 육안적 부검소견

암수 전시험물질투여군에서 부검시 이상소견은 발견되지 않았다(Table 15).

Table 8. Body weights in rats treated orally with NSCH for 4 weeks

Sex	Dosage (mg/kg)		Days after treatment									Gain
			0	3	7	10	13	16	19	23	27	
Male	0	Mean	143.22	163.23	200.63	222.89	233.80	240.57	250.09	265.20	272.78	129.55
		S.D.	5.66	8.74	13.20	12.47	14.24	12.55	13.64	16.00	14.90	17.03
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	320	Mean	144.55	162.02	195.17	216.54	230.29	238.99	249.40	261.18	269.09	124.54
		S.D.	7.67	6.20	7.66	10.98	11.68	10.63	12.24	9.30	10.47	9.87
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	800	Mean	147.39	161.54	192.42	214.49	231.35	241.74	249.05	259.75	266.76	119.37
		S.D.	8.57	10.75	10.39	9.54	12.24	12.21	10.31	7.47	8.02	7.22
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	2,000	Mean	145.35	160.67	191.18	212.86	225.84	235.07	244.66	255.23	263.32	117.97
		S.D.	5.95	5.54	8.60	8.68	9.11	9.44	7.30	7.08	8.16	6.19
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Female	0	Mean	124.01	141.38	159.31	169.12	179.80	187.94	193.30	199.48	206.46	82.45
		S.D.	9.23	9.65	9.89	13.61	12.92	14.57	15.53	15.46	13.48	6.21
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	320	Mean	121.82	140.32	156.61	167.78	177.68	185.79	193.14	198.03	205.63	83.81
		S.D.	5.99	6.17	5.31	7.40	10.80	11.50	9.58	9.61	8.74	5.21
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	800	Mean	119.79	139.05	152.34	163.73	173.42	182.02	188.36	192.13	200.39	80.60
		S.D.	4.50	4.07	3.79	5.72	5.51	5.09	5.67	6.66	7.74	6.89
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	2,000	Mean	120.28	138.68	153.85	163.66	173.97	181.47	186.89	193.53	199.29	79.02
		S.D.	4.20	4.67	6.95	6.93	5.84	6.39	6.84	6.59	6.84	6.05
		(n)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

S.D.: Standard deviation, (n): Number of animal.

Table 9. Food consumption in rats treated orally with NSCH for 4 weeks

Sex	Dosage (mg/kg)	Days after treatment							
		3	5	10	13	17	20	23	27
Male	0	30.69±0.81	27.67±3.41	27.85±3.07	29.56±2.05	29.51±3.52	28.06±3.48	30.08±2.87	35.55±2.13
	320	30.42±1.66	24.23±0.24	28.24±0.25	27.56±1.10	26.87±1.33	27.99±0.08	28.86±1.16	35.09±1.48
	800	29.86±2.57	26.16±0.42	24.13±0.97	26.56±2.10	25.92±1.81	26.54±1.50	26.49±1.00	34.43±1.08
	2,000	28.13±1.33	22.23±0.40	26.06±1.44	25.97±1.46	27.02±1.43	26.58±1.55	27.17±2.13	32.08±1.41
Female	0	15.72±3.60	18.53±1.44	26.46±0.60	21.37±3.30	25.85±2.52	23.73±2.15	22.44±3.39	25.83±2.51
	320	15.36±1.58	18.00±1.60	24.59±0.76	20.29±0.71	24.44±1.07	22.37±2.01	21.29±1.74	23.43±3.71
	800	12.62±1.47	16.33±0.74	25.48±2.04	19.80±3.09	23.10±3.09	21.16±2.94	21.55±2.04	24.25±1.14
	2,000	14.32±0.41	17.37±0.97	24.24±1.13	21.97±2.35	21.97±2.41	21.06±2.41	20.43±1.03	22.90±2.97

Data are means ± standard deviation.

Table 10. Water consumption in rats treated orally with NSCH for 4 weeks

Sex	Dosage (mg/kg)	Days after treatment							
		3	5	10	13	17	20	23	27
Male	0	27.5±0.71	29.0±0.00	27.5±0.71	31.0±2.83	34.0±1.41	34.5±0.71	39.0±1.41	40.0±2.83
	320	25.5±2.12	27.5±2.12	26.5±0.71	26.5±4.95	32.5±3.54	33.5±3.54	36.0±4.24	39.0±1.41
	800	25.5±0.71	26.5±3.54	25.5±0.71	28.0±1.41	31.5±0.71	31.5±0.71	37.0±2.83	37.0±1.41
	2,000	25.0±2.83	28.0±1.41	26.5±2.12	27.5±2.12	30.5±2.12	31.5±2.12	37.0±2.83	36.5±4.95
Female	0	30.0±0.00	26.0±1.41	26.0±1.41	27.5±0.71	32.0±0.00	35.5±0.71	33.5±2.12	36.0±0.00
	320	28.0±1.41	24.0±1.41	22.5±2.12	25.5±2.12	29.0±1.41	34.0±1.41	31.5±2.12	33.0±2.83
	800	28.5±2.12	24.5±2.12	25.0±2.83	24.5±3.54	31.0±2.83	33.0±2.83	30.0±1.41	32.5±2.12
	2,000	27.5±2.12	22.0±4.24	24.0±1.41	25.0±4.24	30.5±2.12	34.0±2.83	30.5±6.36	32.0±4.24

Data are means ± standard deviation.

Table 11. Urinalysis in rats treated orally with NSCH for 4 weeks

Sex	Male				Female				
	Dosage(mg/kg)	0	320	800	2,000	0	320	800	2,000
Item	No. of rats	5	5	5	5	5	5	5	5
pH	6	1	4		1	1			1
	7	3	1	5	3	4	2	4	2
	8	1			1	1	2	1	2
Protein	0	5	5	5	5	5	5	5	5
	0.3 g/l								
	1.0 g/l								
	5.9 g/l								
Glucose	Normal	5	5	5	5	5	5	5	5
	50 mg/dl								
	100 mg/dl								
	300 mg/dl								
	1000 mg/dl								
Ketone	-	5	5	5	5	5	5	5	5
	+/-								
	+								
	++								
Urobilinogen	Normal	5	5	5	5	5	5	5	5
	1 mg/dl								
	4 mg/dl								
	12 mg/dl								
Bilirubin	Normal	5	5	5	5	5	5	5	5
	10 mg/dl								
	40 mg/dl								
	80 mg/dl								

8) 장기중량측정

아급성 독성시험의 장기중량 측정결과에서 대조군과 투여군간의 유의성있는 차이가 나타나지 않았다 (Table 16, 17).

9) 조직병리 검사

병리조직학적인 시험결과는 대조군과 투여군간에

Table 13. Biochemical findings in male rats treated orally with NSCH for 4 weeks

Dosage (mg/kg)	0	320	800	2,000
	No. of rats	10	10	10
Item				
TPROT (g/dl)	6.50±0.28	6.57±0.33	6.62±0.44	6.55±0.47
ALB (g/dl)	2.97±0.16	2.95±0.10	2.81±0.28	3.01±0.16
TBILI (mg/dl)	0.27±0.08	0.30±0.08	0.30±0.09	0.28±0.08
AST (U/L)	167.60±28.54	160.70±26.32	162.10±20.00	170.20±15.27
ALT (U/L)	59.70±6.73	63.70±9.89	62.10±7.92	65.80±6.21
ALP (U/L)	147.50±22.74	137.70±16.79	144.00±20.55	142.10±20.94
GLU (mg/dl)	98.20±9.44	106.00±10.55	97.10±9.49	92.20±9.13
CHOL (mg/dl)	59.50±5.64	60.60±8.76	57.30±7.06	61.30±8.60
TRIG (mg/dl)	44.50±4.62	49.60±9.16	42.55±9.59	45.90±9.22
CREAT (mg/dl)	0.61±0.10	0.60±0.08	0.61±0.07	0.63±0.12
BUN (mg/dl)	16.80±1.69	16.70±2.00	16.30±1.77	17.00±3.43
K (mmol/l)	4.68±0.25	4.74±0.46	4.65±0.55	4.64±0.54
Ca (mg/dl)	8.87±0.30	9.02±0.66	8.83±0.83	9.12±0.78
P (mg/dl)	10.01±1.51	10.60±1.31	11.61±2.35	11.89±2.31
Cl (mmol/l)	101.30±3.47	100.60±2.76	103.30±2.87	102.70±3.95
GB (g/dl)	3.53±0.28	3.72±0.42	3.60±0.32	3.54±0.45
A/G ratio	0.84±0.11	0.83±0.08	0.79±0.06	0.83±0.09

TPROT; total protein, ALB; albumin, TBILI; total bilirubin, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, ALP; alkaline phosphatase, GLU; glucose, CHOL; cholesterol, TRIG; triglyceride, CREAT; creatinine, BUN; blood urea nitrogen, K; potassium, Ca; calcium, P; phosphorus, Cl; chloride, GB; globulin. Data are means ± standard deviation.

독성으로 의심되는 변화가 관찰되지 않았다 (Table 18).

Table 12. Hematological findings in rats treated orally with NSCH for 4 weeks

Sex	Male				Female				
	Dosage (mg/kg)	0	320	800	2,000	0	320	800	2,000
Item	No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10
WBC (×10 ⁶ /μl)		8.2±0.9	7.8±0.9	8.3±0.8	7.9±0.9	7.4±0.9	7.1±0.6	7.1±0.4	6.6±0.9
RBC (×10 ³ /μl)		7.3±0.3	7.2±0.3	7.0±0.7	7.4±0.6	6.8±0.4	6.8±0.9	6.7±0.7	6.6±0.8
Hb (g/dl)		15.2±1.6	14.9±1.2	14.8±1.3	14.1±1.3	13.4±1.0	12.9±0.7	14.0±1.2	12.6±1.1
Hct (%)		48.3±1.6	47.6±5.9	50.3±6.4	46.7±6.3	42.8±2.4	39.9±6.2	41.2±6.7	39.5±7.3
BLP (×10 ³ /μl)		1304±32.0	1229±90.7	1309±72.2	1289±87.2	1304±45.7	1319±68.4	1299±47.5	1293±83.0
MCV		66.0±3.3	66.5±9.2	71.9±10.2	63.4±9.6	63.0±4.8	56.5±6.5	62.3±10.3	59.6±6.6
MCH		20.7±2.6	20.8±2.3	21.2±2.9	19.2±2.6	19.7±1.9	18.4±1.1	21.2±2.4	19.3±2.7
MCHC		31.4±3.3	31.6±3.9	30.0±5.6	30.6±3.6	31.3±2.7	33.1±4.9	34.7±6.3	33.1±8.1

WBC; white blood cell, RBC; red blood cell, Hb; hemoglobin, Hct; hematocrit, BLP; blood platelet, MCV; mean corpuscular volume, MCH; mean corpuscular hemoglobin, MCHC; mean corpuscular hemoglobin concentration. Data are means ± standard deviation.

Table 14. Biochemical findings in female rats treated orally with NSCH for 4 weeks

Item	Dosage (mg/kg)			
	0	320	800	2,000
No. of rats	10	10	10	10
TPROT (g/dl)	6.74±0.39	6.94±0.59	6.88±0.38	6.83±0.25
ALB (g/dl)	2.89±0.20	2.95±0.15	3.00±0.16	2.98±0.23
TBILI (mg/dl)	0.23±0.05	0.26±0.07	0.27±0.07	0.28±0.08
AST (U/L)	118.10±19.86	123.50±6.82	120.40±19.32	127.10±25.43
ALT (U/L)	49.30±4.81	55.80±8.93	56.10±9.48	55.60±9.36
ALP (U/L)	96.70±9.76	90.30±8.73	88.80±9.53	89.70±10.26
GLU (mg/dl)	92.60±9.50	95.20±9.80	97.00±6.77	99.50±8.18
CHOL (mg/dl)	58.10±6.28	62.40±8.85	64.90±9.39	63.20±7.18
TRIG (mg/dl)	41.20±6.14	43.30±6.20	45.10±9.23	46.50±5.10
CREAT (mg/dl)	0.61±0.17	0.66±0.11	0.70±0.12	0.65±0.13
BUN (mg/dl)	19.90±3.25	18.90±2.08	19.50±2.37	17.80±3.01
K (mmol/l)	5.20±0.43	4.89±0.26	4.91±0.22	4.90±0.30
Ca (mg/dl)	9.11±0.59	9.09±0.61	9.15±0.43	9.36±0.44
P (mg/dl)	10.95±1.40	10.09±1.37	10.37±1.19	10.13±1.69
Cl (mmol/l)	105.10±3.70	102.80±4.94	103.90±4.38	104.10±4.38
GB (g/dl)	3.88±0.35	4.10±0.37	3.84±0.30	3.75±0.31
A/G ratio	0.76±0.10	0.72±0.08	0.76±0.08	0.79±0.09

TPROT; total protein, ALB; albumin, TBILI; total bilirubin, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, ALP; alkaline phosphatase, GLU; glucose, CHOL; cholesterol, TRIG; triglyceride, CREAT; creatinine, BUN; blood urea nitrogen, K; potassium, Ca; calcium, P; phosphorus, Cl; chloride, GB; globulin.

Data are means ± standard deviation.

IV. 고찰 및 결론

시험물질 신원방우황청심원에 대한 급성복강 독성 시험을 암수 SD 랫드를 이용하여 실시한 결과 사망율, 일반증상, 체중 및 부검소견에 있어서 다음과 같은 결론을 얻었다.

시험 결과, 사망한 동물은 수컷에서는 1,000 mg/kg 투여용량군의 2례, 1,410 mg/kg 투여용량군의 4례 및 2,000 mg/kg 투여용량군의 5례가 관찰되었으며, 암컷에서는 1,000 mg/kg 투여용량군의 2례, 1,410 mg/kg 투여용량군의 3례 및 2,000 mg/kg 투여용량군의 5례가 관찰되었다. 임상증상 관찰에서는 시험물질 투여 직후 암수 전례에서 운동성 저하 현상이 관찰되었으나, 암

Table 15. Gross findings in rats treated orally with NSCH for 4 weeks

Sex	Incidence of gross findings							
	Male				Female			
	Dosage (mg/kg)							
	0	320	800	2,000	0	320	800	2,000
No. of rats	10	10	10	10	10	10	10	10
Item								
Adrenal gland								
NGF ^b	10	10	10	10	10	10	10	10
	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
Brain								
NGF	10	10	10	10	10	10	10	10
	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
Heart								
NGF	10	10	10	10	10	10	10	10
	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
Liver								
NGF	10	10	10	10	10	10	10	10
	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
Kidney								
NGF	10	10	10	10	10	10	10	10
	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
Spleen								
NGF	10	10	10	10	10	10	10	10
	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
Prostate								
NGF	10	10	10	10				
	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)				
Testis								
NGF	10	10	10	10				
	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)				
Ovary								
NGF					10	10	10	10
					(100%)	(100%)	(100%)	(100%)
Thymus								
NGF	10	10	10	10	10	10	10	10
	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)	(100%)

Values are expressed as animal numbers.

^bNGF: No Gross Finding.

() : % of findings.

수 500, 710 mg/kg 투여용량군의 경우에는 부검일까지 점차적으로 운동성이 정상으로 회복되었다. 체중변화에서 수컷 500, 710 mg/kg 투여용량군은 대조군에 비해 유의성있는 체중감소가 관찰되었으나(p<0.01), 암컷 500, 710 mg/kg 투여용량군의 경우에는 대조군에 비해 유의성있는 체중감소를 나타내지 않았다. 부검소견은 암수 모든 투여용량군에서 장기의 유착, 소장 및 대장의 확장, 맹장종대 등의 소견을 보였고, 1,000, 1,410 및 2,000 mg/kg 투여용량군 중 사망한 개체의 경우 상기 증상 외에 복수 및 흉수를 관찰할 수 있었다. 이러한 소견은 과량의 생체외 물질을 복강에 투여할 경우에 일반적으로 보이는 소견으로서 본 시험물질만의 특

Table 16. Absolute and relative organ weights in male rats treated orally with NWCH for 4 weeks

Dosage (mg/kg)		0	320	800	2,000
No. of rats		10	10	10	10
Heart	A.W.	0.997±0.092	0.972±0.092	0.938±0.094	0.931±0.085
	R.W.	0.375±0.028	0.369±0.033	0.361±0.040	0.360±0.029
Liver	A.W.	7.526±0.472	7.422±0.777	7.404±0.492	7.234±0.884
	R.W.	2.834±0.136	2.812±0.226	2.847±0.240	2.803±0.340
Spleen	A.W.	0.682±0.061	0.645±0.082	0.686±0.087	0.679±0.082
	R.W.	0.256±0.018	0.244±0.028	0.263±0.032	0.263±0.033
Kidney L.	A.W.	1.050±0.049	0.975±0.073	1.008±0.092	0.998±0.103
	R.W.	0.396±0.014	0.375±0.027	0.387±0.038	0.386±0.037
R.	A.W.	1.050±0.056	0.978±0.077	0.991±0.092	1.014±0.130
	R.W.	0.395±0.012	0.376±0.022	0.381±0.044	0.392±0.044
Adrenal gland L.	A.W.	0.019±0.003	0.020±0.003	0.021±0.003	0.022±0.003
	R.W.	0.007±0.001	0.008±0.001	0.008±0.001	0.009±0.001
R.	A.W.	0.019±0.003	0.021±0.003	0.021±0.003	0.021±0.004
	R.W.	0.007±0.001	0.008±0.001	0.008±0.001	0.008±0.002
Prostate	A.W.	0.687±0.130	0.690±0.067	0.683±0.086	0.656±0.100
	R.W.	0.258±0.043	0.262±0.029	0.263±0.036	0.254±0.037
Testis L.	A.W.	1.631±0.139	1.612±0.150	1.653±0.169	1.663±0.189
	R.W.	0.616±0.065	0.612±0.056	0.636±0.073	0.644±0.070
R.	A.W.	1.630±0.137	1.610±0.133	1.641±0.183	1.650±0.193
	R.W.	0.616±0.067	0.611±0.052	0.632±0.081	0.639±0.075
Brain	A.W.	1.989±0.071	1.920±0.089	1.929±0.099	1.944±0.137
	R.W.	0.751±0.051	0.729±0.040	0.742±0.054	0.754±0.068
Pituitary gland	A.W.	0.010±0.003	0.008±0.002	0.009±0.001	0.009±0.002
	R.W.	0.004±0.001	0.003±0.001	0.003±0.000	0.004±0.001
Thymus	A.W.	0.526±0.064	0.511±0.083	0.536±0.063	0.523±0.067
	R.W.	0.198±0.021	0.193±0.027	0.206±0.026	0.203±0.025

A.W.: Absolute organ weight(g), R.W.: Relative organ weight(g), Data are means±standard deviation.

Table 17. Absolute and relative organ weights in female rats treated orally with NSCH for 4 weeks

Dosage (mg/kg)		0	320	800	2,000
No. of rats		10	10	10	10
Heart	A.W.	0.743±0.046	0.711±0.090	0.729±0.056	0.726±0.049
	R.W.	0.372±0.010	0.362±0.057	0.373±0.040	0.376±0.022
Liver	A.W.	6.101±0.842	6.055±0.909	6.255±0.573	6.193±0.920
	R.W.	3.043±0.255	3.077±0.481	3.200±0.376	3.200±0.448
Spleen	A.W.	0.466±0.052	0.492±0.098	0.454±0.043	0.444±0.059
	R.W.	0.234±0.025	0.249±0.046	0.232±0.018	0.229±0.027
Kidney L.	A.W.	0.739±0.062	0.733±0.069	0.741±0.052	0.733±0.045
	R.W.	0.370±0.019	0.373±0.039	0.378±0.025	0.379±0.022
R.	A.W.	0.741±0.058	0.729±0.064	0.740±0.048	0.732±0.051
	R.W.	0.371±0.018	0.371±0.041	0.378±0.024	0.379±0.024
Adrenal gland L.	A.W.	0.021±0.002	0.020±0.002	0.020±0.002	0.020±0.002
	R.W.	0.011±0.001	0.010±0.001	0.010±0.001	0.010±0.001
R.	A.W.	0.020±0.002	0.021±0.002	0.020±0.002	0.020±0.003
	R.W.	0.010±0.001	0.011±0.001	0.010±0.001	0.011±0.002
Ovary L.	A.W.	0.050±0.006	0.046±0.006	0.048±0.006	0.046±0.005
	R.W.	0.025±0.003	0.024±0.003	0.025±0.003	0.024±0.003
R.	A.W.	0.049±0.006	0.046±0.007	0.049±0.005	0.047±0.007
	R.W.	0.024±0.003	0.023±0.004	0.025±0.002	0.024±0.004
Brain	A.W.	1.702±0.119	1.722±0.081	1.710±0.097	1.695±0.089
	R.W.	0.856±0.094	0.874±0.038	0.874±0.065	0.877±0.057
Pituitary gland	A.W.	0.010±0.002	0.011±0.002	0.010±0.002	0.011±0.002
	R.W.	0.005±0.001	0.006±0.001	0.005±0.001	0.005±0.001
Thymus	A.W.	0.360±0.037	0.378±0.064	0.344±0.038	0.333±0.034
	R.W.	0.181±0.038	0.192±0.032	0.176±0.019	0.173±0.021

A.W.: Absolute organ weight(g), R.W.: Relative organ weight(g), Data are means±standard deviation.

Table 18. Histopathologic incidence in rats treated orally with NSCH for 4 weeks

Item	Histopathologic incidence				
	Sex	Male		Female	
	Dosage (mg/kg)	0	2,000	0	2,000
	No. of rats	10	10	10	10
Adrenal gland					
Subcapsular cell hyperplasia		n.f.*	n.f.	n.f.	n.f.
Accessory adrenal		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Hyperplasia, Cortical cell		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Brain		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Pituitary gland		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Heart					
Hyperplasia, Mesothelial cell, Peritoneum		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Liver					
Chronic inflammation		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Hepatocellular hypertrophy, Centrilobule		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Hyperplasia, Mesothelial cell, Peritoneum		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Kidney					
Hyperplasia, Transitional cell, Pelvis		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Protein cast		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Infiltration, LC. interstitium		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Spleen					
Hyperplasia, Mesothelial cell, Peritoneum		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Extramedullary hematopoiesis		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Congestion		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.
Testis		n.f.	n.f.		
Prostate		n.f.	n.f.		
Ovary				n.f.	n.f.
Thymus		n.f.	n.f.	n.f.	n.f.

*n.f.: no finding.

이한 현상으로 볼 수 없었다.

이상의 결과로써 신원방우황청심원의 복강 투여에 의한 암수 랫드에서의 LD₅₀는 수컷의 경우 1088.3 mg/kg, 암컷의 경우 1159.3 mg/kg으로 사료된다.

한편, 신원방우황청심원의 아급성 경구독성을 조사하기 위하여 암수 SD 계통의 랫드에 암수 각각 0, 320, 800, 2,000 mg/kg의 용량으로 10마리씩 경구투여하여 4주 동안 주 5회 경구투여한 후 다음과 같은 결과를 얻었다.

아급성 독성시험에서 시험기간동안 사망례는 없었으며 임상증상도 별다른 이상이 관찰되지 않았다. 체중변화, 사료섭취량 및 물섭취량에 대한 측정 결과도

투여기간 동안 모든 암수 투여용량군에서 대조군에 비해 유의성있는 변화가 관찰되지 않았다. 혈액생화학적 검사와 혈액학적 검사 및 뇨검사에 대한 측정 결과에서도 암수의 전 투여용량군에서 대조군에 비해 유의성있는 변화가 관찰되지 않았다. 육안적 부검소견 및 조직병리 검사 결과 대조군과 투여군간에 독성으로 의심되는 변화가 관찰되지 않았다. 장기중량 측정결과에서도 대조군과 투여군간의 유의성있는 차이가 나타나지 않았다.

이상의 결과를 종합해 볼 때, 신원방우황청심원을 랫드에 4주간 경구 투여한 아급성독성시험에서의 최대 무해용량은 2,000 mg/kg 이상인 것으로 판단된다.

참고문헌

- Peng, R., Zhu, X. and Yang, C.S. (1986): Induction of rat liver microsomal cytochrome P-450 by muscone(3-methyl-cyclopentadecanone), *Biochem. Pharmacol.*, **35**, 1391-1394.
- 麝香 (1959): 龍涎香의 中樞, 循環作用, *醫學中央雜誌(日)*, **111**.
- Matsubara, T. (1990): Pharmacological studies of civetone, a fragrant component, in civet: comparison with actions of muscone on cardiovascular and respiratory systems, *富山藥年報*, **17**, 42-48.
- Toyoguchi, Y., Satoh, H., Otorii, T., and Sugawara, K. (1987): Pharmacological actions of muscone on cardiovascular system, *應用藥理*, **33**, 701-716.
- 오승민, 연제덕, 남해운, 박대규, 조명행, 정규혁 (1997): Acute and Subacute toxicity Studies of *l*-Muscone in Rats, *Korean J. Toxicol.*, **13**(4), 435-447.
- 유아선, 권오경, 성하정, 광형일, 방명주, 박대규, 정규혁, 윤효인, 조명행 (1997): Acute and Subacute toxicity Studies of *l*-Muscone in Beagle Dogs, *Korean J. Toxicol.*, **13**(4), 449-460.
- 의약품 등의 안전성·유효성심사에 관한 규정(1997. 7. 31.), 보건복지부, 일반독성과, 식품의약품안전본부 고시 (1996. 4. 16 제정)의 의약품 등의 독성시험기준 제96-8호.
- 醫藥品 非臨床試驗 가이드라인, *藥事日報社*, 1997.
- Einosuke Tanaka, Yoshihiko Funae, Susumu Iakoa, Shoco Misawa (1987): Induction of cytochrome p-450 and related drug-oxidizing activities in muscone(3-methyl-cyclopentadecanone)-treated rats, *Biochem. Pharmacol.*, **36**(24), 4263-4267.